

# ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ



Russian Military Medical Academy Reports

ОСНОВАН В 1900  
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)  
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM  
VOLUME XL

HOME  
ISSUE 2

2021

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО  
«ВМедА им. С.М. Кирова» МО РФ
- ООО «Эко-Вектор»

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,  
помещение 1Н  
e-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6,  
тел.: +7(812) 292-34-84  
факс: +7(812) 329-71-18  
e-mail: [izvestia-rvma@vmeda.ru](mailto:izvestia-rvma@vmeda.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020 г.

Выходит 4 раза в год

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:  
Объединенный каталог «Пресса России»  
<https://www.ppressa-rf.ru>  
подписной индекс  
81571 — на полугодие  
81561 — на год

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал  
распространяется бесплатно — в режиме  
немедленного открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор».  
Ген. директор: П.А. Наумов  
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева  
Верстка: В.А. Еленин  
Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 11,75.  
Тираж 500 экз. Цена свободная

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 1-9263-lv.  
Подписано в печать 30.06.2021

© ООО «Эко-Вектор», 2021

## Главный редактор

*Евгений Владимирович Крюков*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Заместитель главного редактора

*Б.Н. Котив*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Н. Цыган*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Выпускающий редактор

*А.Е. Коровин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Редакционная коллегия

*А.Н. Бельских*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.А. Будко*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)

*С.А. Бунин*, докт. фармацевтических наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Н. Глушко*, докт. психол. наук, Институт гуманитарного образования и информационных технологий (Санкт-Петербург, Россия)

*Р.В. Деев*, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

*М.В. Захаров*, канд. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Е.В. Ивченко*, докт. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Г. Караяни*, докт. психологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Всероссийский научно-исследовательский институт МВД РФ (Москва, Россия)

*А.В. Карташев*, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

*А.В. Козлов*, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*П.Е. Крайнюков*, докт. мед. наук, канд. военных наук, Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)

*А.А. Кузин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.С. Лебедев*, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, профессор РАН, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*Ю.В. Мирошниченко*, докт. фармацевтических наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*О.А. Нагибович*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.О. Недошивин*, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Н. Николаев*, докт. психологических наук, доцент, член-корреспондент Балтийской Педагогической академии, Псковский Государственный Университет (Псков, Россия)

*Д.В. Овчинников*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*И.А. Одинцова*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*К.А. Пашков*, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

*В.Л. Пашута*, профессор, Военный институт физической культуры Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия)

*С.В. Сазонов*, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

*Е.И. Саканян*, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопеи и международного сотрудничества ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ (Москва, Россия)

*А.Б. Селезнев*, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

*Н.Д. Ушакова*, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)

*А.Я. Фисун*, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ВИТ «ЭРА» (Анапа, Россия)

*Ю.Р. Ханкевич*, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.В. Черкашин*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.М. Шелепов*, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.Л. Шукевич*, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

*В.В. Юсупов*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Р.И. Язудина*, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

## Отв. секретарь

*Д.Н. Борисов*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Секретарь

*Т.И. Копыленкова*, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

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/RMMArep>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

## FOUNDERS

- S.M. Kirov Military Medical Academy
- Eco-Vector

## PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia  
Tel: +7(812)648-83-60,  
FAX: +7(812)312-45-72  
e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com)  
<https://journals.eco-vector.com>

## EDITORIAL

Address:

6, Akademika Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia  
Tel: +7(812)292-34-84,  
FAX: +7(812)329-71-18  
e-mail: [izvestia-rvma@vmeda.ru](mailto:izvestia-rvma@vmeda.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

## INDEXATION

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

Reference to

*Russian Military Medical Academy Reports*  
is mandatory

## Editor-in-Chief

*E.V. Kryukov*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Deputy Editors-in-Chief

*B.N. Kotiv*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.N. Tsygan*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Issuer editor

*A.E. Korovin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Editorial board

*A.N. Bel'skikh*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.A. Budko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

*S.A. Bunin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Glushko*, D.Sc. (Pharmaceuticals), The Institute for the Humanities and Information Technologies (Saint Petersburg, Russia)

*R.V. Deev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Zakharov*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*E.V. Ivchenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

*A.G. Karayani*, D.Sc. (Psychological), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, All-Russian Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

*A.V. Kartashev*, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*A.V. Kozlov*, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*P.E. Kravnyukov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

*A.A. Kuzin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.S. Lebedev*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Miroshnichenko*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.A. Nagibovich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Nedoshivin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Nikolayev*, D.Sc. (Psychological), Associate Professor, Corresponding Member of the Baltic Pedagogical Academy, Pskov State University (Pskov, Russia)

*D.V. Ovchinnikov*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.A. Odintsova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*K.A. Pashkov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

*V.L. Pashuta*, Professor, Military Institute of Physical Culture of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

*S.V. Sazonov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

*E.I. Sakanyan*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, FSBI "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

*A.B. Seleznev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

*N.D. Ushakova*, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

*A.Ya. Fisun*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Military-Innovative Technopolis "ERA" (Anapa, Russia)

*Yu.R. Khankevich*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Cherkashin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.M. Shelepov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.L. Shukevich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

*V.V. Yusupov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*R.I. Yagudina*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)

## Executive Secretary

*D.N. Borisov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

## Secretary

*T.I. Kopylenkova*, S.M. Kirov Military Medical Academy (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/RMMArep>. 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.

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ВОЕННАЯ И ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*С.А. Пелешок, А.Я. Фисун, А.В. Морозов, С.В. Калинин, М.И. Елисеева*

Аддитивные технологии в военном деле ..... 5

*А.В. Денисов, С.М. Логаткин, К.Н. Демченко, А.М. Носов, А.Б. Юдин, А.В. Анисин*

Проблемы медико-биологического сопровождения процесса разработки перспективных бронежилетов ..... 13

## ОБЗОРЫ

*С.Н. Колюбаева, Л.А. Мякошина, М.И. Елисеева, Р.И. Глушаков*

Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей ..... 21

*А.А. Кокорина, М.О. Соколова, П.А. Слижов*

Механизмы действия прямых оральных антикоагулянтов ..... 33

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, С.Л. Гришаев, С.А. Турдалиева, Е.А. Можаровская, Н.В. Шарова,*

*О.М. Кудрина, С.Л. Воробьев*

Клинический случай эозинофильного гранулематозного полиангиита, дебютировавший инфарктом миокарда ..... 41

*А.С. Измуханов, А.В. Гордиенко*

Особенности структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при осложненном разрывом инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста ..... 49

*С.В. Бондарчук, К.П. Головки, Д.В. Овчинников*

Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема ..... 55

## БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Е.В. Збышевская, Т.И. Макеева, Ф.И. Битакова, М.Н. Бахолдина, Е.В. Сивцова, Г.М. Семенова, О.Б. Зайцева*

Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование ..... 63

## ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

*И.М. Улюкин, А.А. Сечин, В.В. Рассохин, Е.С. Орлова, А.А. Шуклина*

Дифференциальная диагностика состояний работоспособности у лиц молодого возраста, перенесших COVID-19-инфекцию ..... 69

## ФАРМАЦИЯ

*К.Н. Листов, Р.А. Яковлев*

Разработка состава и технологии шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста ..... 77

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ОТЕЧЕСТВА

*С.А. Мамаева, А.А. Кормилицына, Л.Л. Кравцова*

Наталья Николаевна Холодковская: у истоков библиографической работы в Военно-медицинской академии ..... 83

# CONTENTS

---

## MILITARY AND EXTREME MEDICINE

|   |    |
|---|----|
| <i>S.A. Peleshok, A.Ya. Fisun, A.V. Morozov, S.V. Kalinin, M.I. Eliseeva</i><br>Additive technologies in military affairs .....   | 5  |
| <i>A.V. Denisov, S.M. Logatkin, K.N. Demchenko, A.M. Nosov, A.B. Yudin, A.V. Anisin</i><br>Problems of medical and biological support of the process of developing advanced bulletproof vests ..... | 13 |

## REVIEWS

|  |    |
|--|----|
| <i>S.N. Kolyubaeva, L.A. Myakoshina, M.I. Eliseeva, R.I. Glushakov</i><br>HLA typing methods used for organ and tissue transplantation ..... | 21 |
| <i>A.A. Kokorina, M.O. Sokolova, P.A. Slizhov</i><br>Mechanisms of action of new oral coagulants .....                                       | 33 |

## CLINICAL MEDICINE

|  |    |
|--|----|
| <i>E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, S.L. Grishaev, S.A. Turdialieva, E.A. Mozharovskaya, N.V. Sharova, O.M. Kudrina, S.L. Vorobyov</i><br>Clinical case of eosinophilic granulomatous polyangiitis debuted by myocardial infarction..... | 41 |
| <i>A.S. Izmuhanov, A.V. Gordienko</i><br>Features of the structure of cardiovascular diseases risk factors for complicated myocardial rupture myocardial infarction in young and middle-aged men.....                                  | 49 |
| <i>S.V. Bondarchuk, K.P. Golovko, D.V.Ovchinnikov</i><br>Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem.....   | 55 |

## BIOMEDICAL RESEARCH

|  |    |
|--|----|
| <i>E.V. Zbyshevskaya, T.I. Makeeva, F.I. Bitakova, M.N. Bakholdina, E.V. Sivtsova, G.M. Semenova, O.B. Zaytseva</i><br>Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronaviral infection COVID-19.<br>Clinical and morphological study ..... | 63 |
|--|----|

## PSYCHOPHYSIOLOGY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

|   |    |
|---|----|
| <i>I.M. Ulyukin, A.A. Sechin, V.V. Rassokhin, E.S. Orlova, A.A. Shuklina</i><br>Differential diagnosis of states of operability in young people who have had COVID-19 infection ..... | 69 |
|---|----|

## PHARMACY

|   |    |
|---|----|
| <i>K.N. Listov, R.A. Yakovlev</i><br>Development of the composition and technology of effervescent tablets for the prevention of cerebral circulation disorders in the elderly..... | 77 |
|---|----|

## HISTORY OF MEDICINE AND FATHERLAND

|   |    |
|---|----|
| <i>S.A. Mamayeva, A.A. Kormilitsyna, L.L. Kravtsova</i><br>Natalya Nikolaevna Kholodkovskaya: at the origins of bibliographic work at the Military Medical Academy..... | 83 |
|---|----|

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77796>

## Аддитивные технологии в военном деле

© С.А. Пелешок<sup>1</sup>, А.Я. Фисун<sup>2</sup>, А.В. Морозов<sup>2</sup>, С.В. Калинин<sup>2</sup>, М.И. Елисеева<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Военный инновационный технополис «Эра», Анапа, Россия

С целью определения особенностей и основных путей применения аддитивных технологий в рамках научно-деловой программы Международного военно-технического форума «Армия-2020» проведен круглый стол. Аддитивные технологии за последнее время совершили значительный рывок благодаря совершенствованию электронной вычислительной техники и программного обеспечения (ПО), созданию широкой линейки 3D-принтеров, печатающих различными современными методами и материалами. Лидируют в освоении 3D-печати в качестве потребителей следующие отрасли: авиастроение (33 %), атомная промышленность (30 %), оборонно-промышленный комплекс (13 %), а также медицина (11 %), образование и др. В кратком изложении приведена часть выступлений докладчиков научного мероприятия, посвященная использованию аддитивных технологий в образовании и медицине. Для достижения Россией позиции одного из лидеров на глобальном технологическом рынке развивается сеть образовательных учреждений и обеспечение 3D-принтерами учебных учреждений. Вузы страны и, в частности, Московский государственный технический университет имени Баумана приступили к выработке у выпускников профессиональных компетенций в части аддитивных технологий, материалов и оборудования. Другие вузы применяют реверсивный инжиниринг для научно-исследовательских и опытно-конструкторских разработок, запуска нового производства. В медицине создаются модели сложных элементов скелета человека, в частности отдельные кости и различные проекции черепа, кости позвоночника, кисти и стопы, а также некоторые макеты органов из твердых и полумягких пластиков для совершенствования учебного процесса. Возможности 3D-печати макетов патологий органов используются для предоперационного планирования и репетиции операции в торакальной и сердечно-сосудистой хирургии, а также для обучения студентов и врачей, моделирования гемодинамики и тестирования медицинских устройств. Рассматриваются альтернативные материалы и способы изготовления шин и лонгет для фиксации повреждений при заболеваниях верхних конечностей. Для создания в стоматологии изделий из керамики вместо литья под давлением и прессования предложена технология аддитивного производства Lithography-based Ceramics Manufacturing печати суспензией на зарубежном оборудовании. Трехмерная печать частично восполнила потребность в средствах индивидуальной защиты от новой коронавирусной инфекции, в частности посредством создания многоразовых масок, различных переходников, держателей лицевых масок, накладок на дверные ручки и др. Участники круглого стола пришли к общему мнению, что результаты научной и инновационной деятельности в области аддитивных технологий необходимо апробировать, внедрять и использовать в учебном процессе, практической деятельности, в том числе в военной медицине (библ.: 6 ист.).

**Ключевые слова:** 3D-печать в медицине; аддитивные технологии; инновации; медицинские изделия; предоперационное планирование; программное обеспечение; образование.

### Как цитировать:

Пелешок С.А., Фисун А.Я., Морозов А.В., Калинин С.В., Елисеева М.И. Аддитивные технологии в военном деле // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77796>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77796>

## Additive technologies in military affairs

© Stepan A. Peleshok<sup>1</sup>, Aleksandr Ya. Fisun<sup>2</sup>, Andrey V. Morozov<sup>2</sup>, Sergey V. Kalinin<sup>2</sup>,  
Marina I. Eliseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Military-Innovative Technopolis "ERA", Anapa, Russia

In order to determine the features and main ways of using additive technologies within the framework of the scientific and business program of the International Military-Technical Forum "Army-2020", a round table was held. In recent years, additive technologies have made a significant leap forward thanks to the improvement of electronic computing technology and software (software), the creation of a wide range of 3D printers that print using various modern methods and materials. The following industries are leading in the development of 3D printing as consumers: aircraft construction (33%), nuclear industry (30%), military-industrial complex (13%), as well as medicine (11%), education, etc. The summary contains part of the speeches of the speakers of the scientific event on the use of additive technologies in education and medicine. To achieve Russia's position as one of the leaders in the global technology market, a network of educational institutions is developing and the provision of educational institutions with 3D printers. The country's universities and, in particular, Bauman Moscow State Technical University began to develop professional competencies among graduates in the field of additive technologies, materials and equipment. Other universities use reverse engineering for research and development, the launch of new production. In medicine, models of complex elements of the human skeleton are created, in particular, individual bones and various projections of the skull, bones of the spine, hand and foot, as well as some models of organs from hard and semi-soft plastics to improve the educational process. The capabilities of 3D printing of mock-ups of organ pathologies are used for preoperative planning and rehearsal of an operation in thoracic and cardiovascular surgery, as well as for training students and doctors, modeling hemodynamics and testing medical devices. Alternative materials and methods for making splints and splints for fixing injuries and diseases of the upper limb are considered. To create ceramic products in dentistry, instead of injection molding and pressing, the technology of Lithography-based Ceramics Manufacturing printing with a suspension on foreign equipment was proposed. Three-dimensional printing has partially filled the need for personal protective equipment against the new coronavirus infection, in particular through the creation of reusable masks, various adapters, holders of face masks, linings on door handles, etc. The participants of the round table agreed that the results of scientific and innovative activities in the field of additive technologies should be tested, implemented and used in the educational process, practical activities, including military medicine (bibl.: 6 refs).

**Keywords:** 3D printing in medicine; additive technologies; innovations; medical devices; preoperative planning; software; education.

**To cite this article:**

Peleshok SA, Fisun AY, Morozov AV, Kalinin SV, Eliseeva MI. Additive technologies in military affairs. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77796>

Received: 01.06.2021

Accepted: 08.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

На главной научной площадке Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) в Военно-патриотическом парке культуры и отдыха Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ) в г. Кубинка Московской области в конференц-зале Центрального выставочного комплекса «Патриот» 25 августа 2020 г. в рамках научно-деловой программы Международного военно-технического форума «Армия-2020» прошел круглый стол на тему «Перспективы использования аддитивных технологий при создании и эксплуатации вооружения, военной и специальной техники»

В нем приняли участие более 40 человек, в том числе 6 профессоров, 9 докторов и 14 кандидатов наук, представляющих более 20 организаций России, в том числе Военно-научный комитет ВС РФ (ВНК ВС РФ), Главное управление научно-исследовательской деятельности и технологического сопровождения передовых технологий (инновационных исследований) МО РФ (ГУНИД МО РФ), Главное военно-медицинское управление МО РФ (ГВМУ МО РФ), 3-й и 4-й центральные научно-исследовательские институты МО РФ (3-й и 4-й ЦНИИ МО РФ), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБУ ВО) «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ФГБУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», ФГБУ ВО «Национальный исследовательский университет МИЭТ», Общество с ограниченной ответственностью (ООО) «Компания Импринта», ООО «3Dtool».

*Цель круглого стола* — определить особенности и основные пути применения аддитивных технологий в образовательном и лечебном процессах в ВС РФ. Сформулировать перечень проблемных вопросов внедрения аддитивных технологий.

Во вступительном слове модератора круглого стола было отмечено, что аддитивные технологии за последнее время совершили значительный рывок благодаря быстрому совершенствованию электронной вычислительной техники и программного обеспечения (ПО). Сегодня 3D-принтеры, представляющие аддитивное производство, способны работать не только с полимерными материалами, но и с инженерными пластиками, композитными порошками, различными типами металлов и керамикой.

Аддитивное производство позволяет использовать ровно столько материала, сколько требуется для конкретной детали. Среди применений аддитивных технологий наиболее востребовано производство функциональных изделий для нужд предприятий промышленности, в военно-промышленном комплексе, медицине и там, где существует острая потребность в изготовлении высокоточных изделий и их прототипов в кратчайшие сроки.

Аддитивные технологии представляют огромное поле для научно-исследовательской деятельности. Проблема производительности решается усовершенствованием оборудования и технологии. В настоящее время производители оборудования и ученые достигли ощутимых результатов в этом вопросе.

Уровень проникновения 3D-печати различен от отрасли к отрасли и зависит от преимуществ, которые дают аддитивные технологии конкретной отрасли, а также от барьеров для их использования. Лидируют в освоении 3D-печати следующие отрасли: авиация, космос, автомобильостроение, а также медицина и образование.

При всех плюсах 3D-печать пока не достигла такого уровня зрелости, чтобы печатать детали любой формы и сложности в неограниченных объемах по конкурентоспособной цене.

Производители все еще ведут постоянные исследования и разработки, работы по совершенствованию оборудования, технологических процессов, расширению линейки и изобретению новых материалов, адаптированных под аддитивные технологии. Переход на более высокий уровень зрелости определяется технологической готовностью организации, отрасли, страны.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

На круглом столе с докладами выступили представители различных научных, образовательных и производственных организаций:

**1. Григорьев Е. А.**, исполнительный директор ООО «Русатом — Аддитивные Технологии» Госкорпорации Росатом

**«Дорожная карта развития аддитивных технологий в Российской Федерации»**

Мировой рынок аддитивных технологий составил в 2018 г. 9,8 млрд долл., за период с 2012 по 2018 г. рост составил 28 % в год.

С целью достижения РФ позиции одного из лидеров на глобальных технологических рынках в высокотехнологической области «Технологии новых материалов и веществ» 28 апреля 2020 г. утверждена дорожная карта в части развития аддитивных технологий.

Ее основные задачи:

а) Создание условий расширенного внедрения производства — центров аддитивной печати, «облачной» системы по новым материалам и веществам, систем цифрового конструирования.

б) Обеспечение сертификации и аттестации изделий на основе аддитивных технологий.

в) Выполнение НИОКР по развитию ключевых технологий — принтеров, систем управления, новых материалов.

г) Совершенствование нормативной базы.

д) Развитие сети образовательных учреждений.

е) Обеспечение 3D-принтерами учебных учреждений.

ж) Создание и развитие производственной базы по выпуску продуктов.

з) Стимулирование российских промышленных предприятий для перехода на новую производственную модель.

и) Кратное масштабирование производственной базы.

Одним из вариантов решения является создание консорциума.

В атомной и авиакосмической промышленности применение аддитивных технологий в производстве позволит снизить стоимость типовых деталей до 85 %.

Перспективны мобильные аддитивные решения. Так, установленный на борту судна или в контейнере 3D-принтер позволяет обеспечить медицинский персонал любым необходимым инструментом, а также получить возможность изготовления запасных частей для медицинского оборудования, индивидуальных протезов и даже зубных коронок [1].

**2. Пелешок С.А.**, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова

**А) «Особенности использования 3D-печати в медицине для создания шин и лонгет при лечении переломов костей»**

В настоящее время рассматриваются альтернативные способы изготовления и материалы для фиксации повреждений и заболеваний предплечья и кисти, в частности с использованием аддитивных технологий (3D-печати).

Учитывая слабые стороны классических и современных методов лечения неосложненных переломов, на базе научно-исследовательского центра ВМедА им. С.М. Кирова и Военного инновационного технополиса «ЭРА» совместно с операторами научной роты для иммобилизации при травмах и неосложненных переломах костей реализована методика моделирования и изготовления индивидуальных шин и лонгет [2].

Процесс создания индивидуальной модели условно делится на три части: получение данных трехмерных изображений, цифровая обработка изображений и трехмерная печать. Точность трехмерного печатного объекта зависит от точности предварительно полученного изображения.

Бесконтактный ручной сканер при сканировании поверхности верхней конечности может заменить основные методы визуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томографии (КТ и МРТ). Задача проектирования индивидуальных шин, лонгет и ортезов заключается в создании оболочки конструкции в зависимости от места повреждения конечности с окнами с целью контроля плотности и толщины вентилируемой структуры относительно поверхности анатомического сегмента.

Обработка данных осуществляется на графической станции (персональном компьютере) со следующими минимальными требованиями: Windows 7 Pro SP1 (64),

процессор Intel Core I3, объем оперативной памяти 6 Гб, видеокарта Nvidia GeForce GTX 1060 (6 Гб).

Выбор конкретного ПО для моделирования может быть осуществлен среди существующих доступных групп программ полигонального и автоматизированного проектирования.

С использованием доступного ПО как Meshmixer, Blender, Geomagic Freeform plus, VTK, OsiriX Imaging Software, 3D Slicer, InVesalius, Autodesk 3Ds Max, SolidWorks и др. выполняется один или несколько этапов подготовки к 3D-печати: конвертация результатов исследования из формата DICOM в .stl или ему подобный файл (WRL, OBJ, 3MF); сегментация, очистка от дефектов; преобразование общепринятых файлов (.stl и др.) в формат (G-код), подходящий для работы 3D-принтера (слайсинг).

С помощью специализированного коммерческого ПО (Magics, Geomagic, 3-matic и др.) существенно упрощается процесс подготовки данных к 3D-печати, так как с использованием перечисленных выше программ решаются все типовые задачи: лечение сеток; сегментация на несколько частей; размещение в камере построения (печатном столе 3D-принтера); создание поддержек и опор.

Процесс моделирования лонгеты включает несколько этапов:

- создание оболочки-каркаса вокруг руки;
- удаление лишних геометрических составляющих;
- разделение при необходимости заготовки на две составные части;
- создание гигиенических отверстий на поверхности лонгеты.

Полученный объект сохраняется в формате STL (\*.stl) и на цифровом носителе переносится на 3D-принтер для печати.

Наиболее распространенным и экономичным методом 3D-печати, доступным в настоящее время, является моделирование методом послойного наплавления (FDM — Fused deposition modelling).

Подготовка настроек печати выполняется в ПО (слайсере), например Cura 3D. Сформированное задание в формате G-CODE (.gcode) запускается на 3D-принтере.

Печать шин (лонгет) может производиться на бюджетных 3D-принтерах с классической (декартовой) механикой типа Picaso (Россия), Raise, Ender 3 Creality (КНР) или им подобным соплом 0,4–1,0 мм. После печати конструктивные поддержки удаляются механическим способом.

Из широко распространенных пластиков для печати наиболее целесообразно использовать гипоаллергенный полилактид (PLA).

Созданные с помощью 3D-печати лонгеты, шины и ортезы могут быть использованы для иммобилизации неосложненных переломов костей, в том числе с наличием локальных травм и ожогов, а также при некоторых заболеваниях кисти и предплечья, связанных с нарушениями функции рук, деформацией суставов, повреждением нервов и сухожилий.

### **Б) «Опыт применения 3D-печати для совершенствования образовательного процесса в медицине»**

Изучение анатомии человека осуществляется с использованием учебников, различных атласов и трупного материала. Текстовая информация в учебниках и двухмерные изображения различных атласов, отличаются своим стилем составления и масштабом изображений, и они не дают полного трехмерного и послойного представления студентам об анатомии изучаемого органа. Изучение анатомии на человеческом трупе более предпочтительно, но не всегда широко доступно из-за различных этических и юридических вопросов, и кроме того, на трупе нет никаких обозначений анатомических структур частей тела, которые необходимы для изучения костей скелета и органов.

С использованием 3D-технологий созданы модели сложных элементов скелета человека, в частности отдельные кости и различные проекции черепа, кости позвоночника, кисти, а также некоторые макеты органов из твердых и полумягких пластиков. Во время занятий в академии частью учебного процесса являются демонстрация и широкое использование при самоподготовке макетов органов и костей, изготовленных с помощью 3D-печати.

Медицина, и в частности хирургия, возможно, последняя сфера деятельности с высоким уровнем риска, в которой хирурги до сих пор еще мало репетируют перед началом лечения. До настоящего времени в хирургической практике обучение чаще всего проходило по принципу: увидел операцию один или несколько раз, провел такую же операцию многократно самостоятельно, затем обучил другого специалиста [2].

Хирургу оттачивать мастерство проведения сложнейших операций способны помочь компьютерная диагностика совместно с трехмерными технологиями. На основе снимков внутренних органов (КТ и/или МРТ) 3D-печать воссоздает сложные физические модели патологии органов.

Использование 3D-технологий позволяет сократить вероятность ошибки до минимума. Так, имея физический макет органа, который предстоит оперировать, хирург может его изучить, прорепетировать и намного лучше подготовиться к проведению операции.

В постдипломной подготовке для отработки и совершенствования мануальных навыков, а также для закрепления знаний нормальной и патологической анатомии используются симуляционные модели и муляжи. В ВМедА им. С.М. Кирова симуляционные 3D-макеты применяются в спинальной нейрохирургии для отработки различных доступов к спинному мозгу и телам позвонков, служат для отработки техники различных оперативных вмешательств — стабилизации сегментов позвоночника, вертебропластики, декомпрессивных и эндоскопических операций.

3D-технологии открывают большие перспективы в сфере обучения, развивают нестандартное мышление

и повышают уровень подготовки обучающихся, что в итоге благоприятным образом отражается на качестве оказания медицинской помощи [2].

**3. Железняк И.С.**, докт. мед. наук, начальник кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ВМедА им. С.М. Кирова

### **«Использование аддитивных технологий в профилактике распространения новой коронавирусной инфекции»**

Санитарно-эпидемиологическая ситуация по COVID-19 на начальном этапе привела к высокой потребности в средствах индивидуальной защиты (СИЗ) промышленного производства и профилактики [3].

Используемая в качестве резервного СИЗ ватно-марлевая повязка не обеспечивает необходимую защиту органов дыхания. В связи с этим было разработано резервное СИЗ, которое обеспечивает защиту не ниже медицинской маски.

Технология создания многоразовой маски включала печать на 3D-принтере корпуса и фиксирующего колпачка фильтра маски. В конструкции многоразовой маски также использовались резинки, оконный уплотнитель на клеевой основе для обеспечения герметичности и в качестве фильтрующего элемента 1–2 ватных диска или фильтры от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Маски трех размеров изготавливались из биосовместимого пластика PLA. Время их печати составляло 7 ч. Маски использовались многократно, дезинфицировались 70 % раствором этилового спирта, обеспечивали лучшую герметичность по сравнению с медицинской маской, и при их ношении не запотевали очки.

Использование в многоразовой маске в качестве фильтра ватных дисков обеспечивало защиту на уровне медицинской маски (2 ч) и применялось в «серой зоне». Фильтр ИВЛ в маске обеспечивал защиту на уровне респиратора, что позволяло ее использовать в «красной зоне».

Также разработанные и изготовленные на 3D-принтерах переходники для установки на маски для подводного плавания вместо дыхательной трубки одного или двух фильтров ИВЛ, держатели лицевых масок, накладки на дверные ручки использовались в профилактических мероприятиях при COVID-19 [3].

Разрабатывается программа для сегментации при подсчете объема поражения легочной паренхимы.

Технологии 3D-моделирования и 3D-печати позволяют быстро на местах создавать прототипы необходимых устройств и организовывать их мелкосерийное производство.

**4. Кушнарев С.В.**, преподаватель кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ВМедА им. С.М. Кирова

### **«Возможности 3D-печати в предоперационном планировании кардиохирургических операций»**

Развитие возможностей 3D-печати в кардиохирургии идет не только в направлении образовательного процесса (обучение студентов и ординаторов), моделирования

гемодинамики (использование 3D-модели аортально-го клапана с тяжелым стенозом для моделирования не только анатомических структур, но и функциональных характеристик), разработки и тестирования медицинских устройств (проектирование и печать прототипов аорты с синдромом Марфана, по форме которых в последующем изготавливались (шились) искусственные имплантаты для фиксации восходящей дуги аорты), но и в направлении предоперационного планирования [4].

Разработанный технологический процесс создания предоперационной 3D-модели в кардиохирургии начинался с получения данных сканирования (DICOM), затем сегментации, создания виртуальной модели, подготовки к печати и заканчивался собственно 3D-печатью, при необходимости модель подвергалась постобработке.

Сегментация осуществлялась с помощью программы 3D Slicer. Исходными данными являлись постконтрастные DICOM-изображения, полученные по усовершенствованной методике. На каждом срезе послойно выделялись зоны фиброза, обозначаемые цветом, отличным от цвета здорового миокарда (красного). Выделенные зоны интереса суммировались между собой и сохранялись в цифровую 3D-модель в формате .stl.

После сегментации первичная 3D-модель обрабатывалась и подготавливалась к печати в программе Meshmixer, которая позволяла выполнять выравнивание, сглаживание, наращивание областей.

Подготовленную 3D-модель загружали в программу Cura 3D для генерации G-code, который представляет собой набор команд для 3D-принтера [4].

Печать осуществляли методом послойного наплавления гибким полиуретаном. Распечатанная 3D-модель обрабатывалась механическим и термическим способами и использовалась для планирования оперативных вмешательств.

Продемонстрирован пример использования 3D-модели для планирования операции расширенной пластики левого желудочка после инфаркта миокарда. По собственным результатам исследования планирование оперативных вмешательств с использованием 3D-моделей снижало длительность полного искусственного кровообращения и пережатия аорты, а также пребывание пациентов в палате интенсивной терапии [4].

**5. Шишов А.Ю.**, директор НИИ конструктивных материалов и технологических процессов МГТУ им. Н.Э. Баумана

**«Развитие центра аддитивных технологий МГТУ им. Н.Э. Баумана»**

В настоящее время МГТУ им. Н.Э. Баумана осуществляет деятельность в направлении выработки у выпускников профессиональных компетенций в части аддитивных технологий, материалов и оборудования.

На факультете машиностроительных технологий с 2017 г. производится набор в группу бакалавриата по специальности «лазерные аддитивные технологии».

Обучение проводится на оборудовании, которое разработано в рамках НИОКР, а также на других современных высокотехнологичных установках по собственным программам. По аддитивным технологиям в МГТУ им. Н.Э. Баумана защищено уже около десяти диссертаций.

В области аддитивных технологий НОЦ «Центр аддитивных технологий» университета сконцентрировал свою деятельность на селективном и коаксиальном лазерном плавлении (КЛП, DMD) и изготовлении изделий из металлических порошковых материалов.

В течение 5 лет была изготовлена линейка отечественных опытно-промышленных комплексов для аддитивного производства с программными отечественными продуктами:

- пятикоординатный комплекс для выращивания изделий;
- специализированная опытно-промышленная установка селективного лазерного плавления для производства изделий из порошковых материалов;
- установка для создания изделий из реактивных материалов, в том числе из титана, алюминия, вольфрама и других металлов.

Представлен цикл аддитивного производства различных изделий из порошковых материалов, поставляемых сторонними организациями.

**6. Ганшин В.К.**, руководитель Проектного центра Российского государственного социального университета (РГСУ)

**«Применение аддитивных технологий для осуществления механического реверсивного инжиниринга»**

Одной из областей деятельности Регионального координационного центра при РГСУ является реверсивный инжиниринг, который позволяет создавать производственные проекты на основе уже существующих изделий с целью анализа, улучшения или копирования.

Реверсивный инжиниринг используется для запуска нового производства, научно-исследовательских и опытно-конструкторских разработок, создания заново утраченной технологической документации [5].

В центре освоен процесс реверсивного инжиниринга, который включает следующие этапы:

- изучение процесса эксплуатации и свойств технического объекта, подвергаемого реверсивному инжинирингу;
- получение полигональной модели (облака точек) посредством объемной оцифровки, содержащей всю необходимую информацию о геометрических параметрах объекта;
- построение моделей, редактируемых системой автоматизированного проектирования (САПР), на основании полученных данных 3D-сканирования с помощью программной среды GOM Inspect и САПР (например, Autodesk Inventor Professional 2019);

- внесение изменений в конструкцию моделей на основании требований технического задания или с целью оптимизации процесса эксплуатации (при необходимости);
- разработка технологического процесса производства и написание управляющих программ (при необходимости).

Продемонстрированы примеры использования реверсивного инжиниринга, в том числе комплектованных для аппаратов ИВЛ и др.

**7. Сгонов Н.М.**, заместитель генерального директора ООО «Энергоавангард»

### «Аддитивное производство изделий из высокоэффективной керамики»

Для создания изделий из керамики вместо литья под давлением и прессования предложена технология аддитивного производства (Lithography-based Ceramic Manufacturing — LCM) [6].

Принципиальная схема процесса LCM следующая: синий свет длиной волны 460 нм, исходящий от светодиодного проектора и проходящий через оптическую систему в ванне, отверждает светочувствительный состав и создает на платформе построения заданное программой изделие.

Четыре различные марки зарубежного оборудования позволяют создавать изделия с разрешением от 25 до 75 мкм, толщиной слоя от 10 до 150 мкм, с объемом построения (Д × Ш × В) от 64 × 40 × 170 до 190 × 120 × 500 мм, со скоростью построения до 150 слоев в час.

Для печати используется суспензия, получаемая смешиванием порошка со связующим элементом.

В качестве порошкового материала для печати может выступать оксид алюминия, диоксид циркония, нитрид кремния, двуокись кремния, трикальцийфосфат и гидроксипатит.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Турундаев М.А. Дорожная карта развития аддитивных технологий в РФ // Роботизация Вооруженных сил Российской Федерации: сборник статей V военно-научной конференции. Анапа, 2020. С. 84–86.
2. Титова М.В., Пелешок С.А., Елисеева М.И. Трехмерная печать в хирургическом планировании и медицинском образовании // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3–5. С. 215–221.
3. Железняк И.С., Пелешок С.А., Ширшин А.В., и др. Использование технологии 3D-печати для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Состояние и перспективы развития науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»: сборник статей 2-й Всероссийской научно-технической конференции. Анапа, 2020. Т. 1. С. 7–14.

## REFERENCES

1. Turundaev MA. Roadmap for the development of additive technologies in the Russian Federation. *Robotization of the*

Оборудование использует такое количество материала, которое необходимо для выращивания изделий. Суспензия, оставшаяся после процесса печати, может использоваться повторно.

Приведены примеры успешного использования различных материалов в промышленности и медицине.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате обсуждения:

1. Определены основные направления по внедрению и применению аддитивных технологий при создании вооружения, военной и специальной техники.

2. Сформированы перечни проблемных вопросов внедрения аддитивных технологий.

3. Предложены пути решения проблемных вопросов.

Участники круглого стола выработали следующее решение: результаты научной и инновационной деятельности в области аддитивных технологий необходимо апробировать, внедрять и использовать в учебном процессе, в практической деятельности, в том числе и в военной медицине.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

4. Кушнарев С.В., Ширшин А.В. Создание трехмерных физических моделей на основе изображений компьютерной томографии (первый опыт) // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 4. С. 53–56.

5. Винниченко А.В. Замещающие технологии реверсивного инжиниринга в аддитивных технологиях // Научные исследования молодых ученых: сборник статей V Международной научно-практической конференции. Пенза, 2020. С. 54–58.

6. Глазунов В.С., Черепанова М.В. Применение аддитивных технологий в производстве керамических изделий // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология. 2018. № 4. С. 174–187.

*Armed Forces of the Russian Federation: collection of articles of the V military scientific conference.* Анапа; 2020: 84–86. (In Russ.)

2. Titova MV, Peleshok SA, Eliseeva MI. Three-dimensional printing in surgical planning and medical education. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020; 39(S3–5):215–221. (In Russ.)
3. Zheleznyak IS, Peleshok SA, Shirshin AV, et al. Using 3D printing technology to prevent a new coronavirus infection COVID-19. *State and prospects for the development of science in the direction of "Biotechnical systems and technologies": a collection of articles of the 2<sup>nd</sup> All-Russian scientific and technical conference*. Anapa, 2020;1:7–14. (In Russ.)
4. Kushnarev SV, Shirshin AV. Creation of three-dimensional models based on computed tomography images (first experiment). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2018;4:53–56. (In Russ.)
5. Vinnichenko AV. Replacement technologies of reverse engineering in additive technologies. *Scientific research of young scientists: collection of articles of the V International scientific and practical conference*. Penza, 2020:54–58. (In Russ.)
6. Glazunov VS, Cherepanova MV. Application of additive technologies in the production of ceramic products. *Bulletin of the Perm National Research Polytechnic University. Chemical technology and biotechnology*. 2018;4:174–187. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Степан Андреевич Пелешок**, докт. мед. наук, профессор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-8126>; eLibrary SPIN: 3657-9756; Scopus Autor ID: 878788; Researcher ID: L-3028-2016 e-mail: [peleshokvma@mail.ru](mailto:peleshokvma@mail.ru)

**Александр Яковлевич Фисун**, член-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 9692-8019; e-mail: [a\\_fisun@list.ru](mailto:a_fisun@list.ru)

**Андрей Владимирович Морозов**, докт. технич. наук, профессор; e-mail: [era\\_1@mail.ru](mailto:era_1@mail.ru)

**Сергей Васильевич Калинин**; e-mail: [klin1260@mail.ru](mailto:klin1260@mail.ru)

**Марина Ивановна Елисеева**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7731-7661>; eLibrary SPIN: 9616-2169; Author ID: 878867; Researcher ID: L-3769-2016; e-mail: [eliceewa@yandex.ru](mailto:eliceewa@yandex.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Stepan A. Peleshok**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-8126>; eLibrary SPIN: 3657-9756; Scopus Autor ID: 878788; Researcher ID: L-3028-2016 e-mail: [peleshokvma@mail.ru](mailto:peleshokvma@mail.ru)

**Aleksandr Ya. Fisun**, corresponding member of RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 9692-8019; e-mail: [a\\_fisun@list.ru](mailto:a_fisun@list.ru)

**Andrey V. Morozov**, D.Sc. (Technical), Professor; e-mail: [era\\_1@mail.ru](mailto:era_1@mail.ru)

**Sergey V. Kalinin**; e-mail: [klin1260@mail.ru](mailto:klin1260@mail.ru)

**Marina I. Eliseeva**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7731-7661>; eLibrary SPIN: 9616-2169; Author ID: 878867; Researcher ID: L-3769-2016; e-mail: [eliceewa@yandex.ru](mailto:eliceewa@yandex.ru)

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81181>

## Проблемы медико-биологического сопровождения процесса разработки перспективных бронезилетов

© А.В. Денисов<sup>1</sup>, С.М. Логаткин<sup>2</sup>, К.Н. Демченко<sup>1</sup>, А.М. Носов<sup>1</sup>, А.Б. Юдин<sup>2</sup>, А.В. Анисин<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в составе боевой экипировки бронезилет является основным средством, предназначенным для индивидуальной защиты торса человека от пуль, осколков и холодного оружия. С 1 марта 2019 г. в качестве национального стандарта Российской Федерации введен в действие ГОСТ 34286-2017, в котором одним из оцениваемых показателей стойкости бронеодежды к воздействию средств поражения является показатель заброневое воздействие поражающего элемента при непробитии защитной структуры, который не должен превышать значения, принятого в качестве предельно допустимого в установленном порядке. Это воздействие оценивается только по окончании разработки образца бронеодежды соответствующей аккредитованной организацией. Существующие методы определения допустимости показателя заброневое воздействие при непробитии защитной структуры принципиально можно разделить на медицинские, биолого-технические и технические. В Российской Федерации для определения уровня заброневое воздействие в аспекте степени тяжести заброневой контузионной травмы в основном применяется методика с использованием крупных лабораторных животных — свиней массой 80–90 кг. В то время как в странах НАТО для определения того же параметра используются человеческие трупы, отдельные ткани и органы, а также части туш крупных животных. Однако в настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом не существует единого методического подхода к оценке заброневое воздействие при испытании защитных изделий. В результате проведения целенаправленных исследований необходимо научное обоснование принципов моделирования данного воздействия при непробитии бронезилетов с последующей переработкой типовых методик государственных испытаний. В основу испытаний однозначно должен быть заложен метод, позволяющий получать параметры, выраженные в цифровом значении, и скоррелированный с результатами экспериментов на биообъектах. Именно такой «числовой» параметр и должен быть взят в качестве критерия оценки допустимости уровня ударного воздействия при испытании перспективных средств индивидуальной бронезащиты (библ.: 21 ист.).

**Ключевые слова:** бронезилет; заброневое ударное воздействие; защитная структура; методы испытания; непробитие; нормативно-техническая документация; поражающий элемент.

### Как цитировать:

Денисов А.В., Логаткин С.М., Демченко К.Н., Носов А.М., Юдин А.Б., Анисин А.В. Проблемы медико-биологического сопровождения процесса разработки перспективных бронезилетов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81181>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81181>

# Problems of medical and biological support of the process of developing advanced bulletproof vests

© Alexey V. Denisov<sup>1</sup>, Stanislav M. Logatkin<sup>2</sup>, Konstantin N. Demchenko<sup>1</sup>, Artem M. Nosov<sup>1</sup>, Andrey B. Yudin<sup>2</sup>, Alexey V. Anisin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

Currently, as part of combat equipment, body armor is the main tool designed for individual protection of a person's torso from bullets, shrapnel and steel arms. Since March 1, 2019, GOST 34286-2017 has been introduced as a national standard of the Russian Federation, in which one of the assessed indicators of the resistance of armored clothing to the effects of means of destruction is the indicator of the reserve effect of the striking element when the protective structure is not penetrated, which should not exceed the value taken as the maximum permissible in the prescribed manner. In this case, the pre-armor effect of a striking element in case of non-penetration of the protective structure is assessed only after the completion of the development of a sample of armored clothing by the corresponding accredited organization. The existing methods for determining the permissibility of the reserve impact indicator when the protective structure is not penetrated can in principle be divided into medical, biological and technical, and technical. In the Russian Federation, the method using large laboratory animals, pigs weighing 80–90 kg, is mainly used to determine the level of the reserve impact in terms of the severity of the reserve contusion injury. While in NATO countries, human corpses, individual tissues and organs, as well as parts of carcasses of large animals are used to determine the same parameter. However, at present, both in our country and abroad, there is no single methodological approach to assessing the impact of armor when testing protective products. As a result of targeted research, it is necessary to scientifically substantiate the principles of modeling this effect when the body armor is not penetrated with the subsequent processing of standard methods of state testing of body armor. The tests must be based on a method that allows obtaining parameters expressed in digital values and correlated with the results of experiments on biological objects. It is this "numerical" parameter that should be taken as a criterion for assessing the permissibility of the level of shock impact when testing promising personal body armor (bibliography: 21 refs).

**Keywords:** bulletproof vest; non-penetration; normative and technical documentation; pre-armor impact; protective structure; striking element; test methods.

**To cite this article:**

Denisov AV, Logatkin SM, Demchenko KN, Nosov AM, Yudin AB, Anisin AV. Problems of medical and biological support of the process of developing advanced bulletproof vests. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81181>

Received: 10.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема исследования заброневого контузионной травмы (ЗКТ), выработки адекватных оценочных критериев и методов ее оценки возникла сравнительно давно. Американские исследователи столкнулись с ней значительно раньше, чем российские, что связано с широким применением бронежилетов (БЖ) как в период Второй мировой войны, так и Войны в Корее 1950–1953 гг. [1].

В нашей стране исследование данных вопросов началось значительно позже — в начале 70-х гг., в связи с разработкой БЖ для МВД СССР, а затем, с 1980 г., в связи с созданием армейского БЖ 6Б2 (Ж-81), широко применявшегося военнослужащими 40-й армии в Республике Афганистан. Приоритет в исследовании ЗКТ при непробитии БЖ принадлежит специалистам Ржевского испытательного полигона Л.Б. Озерецковскому и его ученику М.В. Тюрину, тесно сотрудничавшими с Военно-медицинской академией [2].

Повышенный интерес к исследованию ЗКТ на современном этапе связывают с появлением на вооружении армий ведущих стран мира крупнокалиберного снайперского оружия [3].

К настоящему времени в ведущих западных странах разработаны стандарты, содержащие различные методики испытаний, предназначенные как для общегосударственных нужд, например HOSDB2007 (Департамента научных разработок МВД Великобритании); NIJ 0101.06 (Национального института юстиции США), так и для военного ведомства, например MIL-STD-662F в США и UK/SC/5449 в Великобритании [4]. В США подготовлен доработанный стандарт Института юстиции (NIJ 0101.07), который помимо прочего учитывает и особенности оценки БЖ для женщин [5].

В России к этому вопросу также нет единых подходов. Существующий ГОСТ 34286–2017, принятый вместо ГОСТ Р 50744–95 с 1.03.2019 г., устанавливает только общие требования к БЖ, а ГОСТа на методы оценки вообще не существует. В разных сертификационных центрах России отсутствуют единые методологические подходы как к проведению самих исследований, так и к оценке допустимости заброневого ударного воздействия (ЗУВ) в частности.

Дефицит научно обоснованных и экспериментально подтвержденных данных в области исследования ЗУВ поражающих элементов при непробитии БЖ, его моделирования и выработки однозначных критериев оценки допустимости ЗВ, несомненно, сказывается на перспективах дальнейшего развития средств индивидуальной бронезащиты (СИБ) и формировании их оптимальных защитных характеристик. Современная структура боевой хирургической патологии, характеризующаяся высокой частотой ранений, определяет актуальность совершенствования СИБ [6]. Это, несомненно, требует дальнейшего проведения работ по созданию соответствующих научно-исследовательских подходов и методик.

*Цель исследования* — провести анализ имеющейся отечественной и зарубежной методологической базы, касающейся оценки допустимости ЗУВ при непробитии БЖ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При разработке СИБ необходимо добиваться оптимального соотношения защитных и эргономических характеристик, т. е. найти некий баланс между степенью защиты и мобильностью военнослужащего. С точки зрения разработки новых конструкций бронеодежды основной медико-технической проблемой является определение допустимости уровня ЗУВ в аспекте степени тяжести ЗКТ. Слишком жесткие требования по этому параметру усложняют конструкцию БЖ, делая их более громоздкими, что в конечном итоге ухудшает эксплуатационные характеристики изделия.

В настоящее время ЗКТ травма груди и живота при непробитии БЖ рассматривается как разновидность огнестрельной травмы через БЖ с применением методологии объективной тяжести оценки механической травмы мирного времени, учитывающей полученные морфологические повреждения, а также тяжесть состояния пострадавшего [7].

По определению ГОСТ Р 50744–95, ЗКТ — это «повреждение кожного покрова и (или) внутренних органов человека от динамических нагрузок, возникающих при взаимодействии средств поражения с защитной структурой бронеодежды при получении кондиционных поражений» при соблюдении условия «отсутствия проникновения пули и продуктов взаимодействия пули с защитным элементом за тыльную сторону защитной структуры бронеодежды».

Согласно указанному ГОСТу<sup>1</sup>, допустимыми признавались «ссадины, кровоподтеки и ограниченные подкожные гематомы. Единичные очаговые субплевральные кровоизлияния. Ушибленные раны. Очаговые внутримышечные кровоизлияния. Единичные кровоизлияния в брыжейку кишечника», приводящие к ограниченной боеспособности до 10 сут с полным ее восстановлением к 15–20 сут.

В новом межгосударственном стандарте ГОСТ 34286–2017<sup>2</sup>, введенном в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии с 1 марта 2019 г. с отменой ГОСТ Р 50744–95, ЗУВ трактуется уже как «динамическое воздействие поражающего элемента при непробитии защитной структуры, определяемое показателем, нормируемым нормативным документом на конкретную продукцию или группу однородной продукции». В примечании содержится уточнение, что под данным показателем подразумевается параметр,

<sup>1</sup> ГОСТ Р 50744–95. Бронеодежда. Классификация и общие технические требования. Прин. Постановлением Госстандарта России от 09.09.98 № 345. Введ. с изм. № 1–4. М., 1995. 6 с.

<sup>2</sup> ГОСТ 34286–2017. Бронеодежда. Классификация и общие технические требования. М.: Стандартинформ, 2018. 11 с.

через который задают критерий оценки изделия, значение которого получают в результате измерений, расчета и прогноза, а его «допустимое значение не должно превышать значения, принятого в качестве предельно допустимого в установленном порядке». При этом ЗУВ поражающего элемента при непробитии защитной структуры оценивается только по окончании разработки образца бронеодежды соответствующей аккредитованной организацией [8].

Однако на сегодняшний день можно смело констатировать, что ни одна отечественная организация не готова предложить простую объективную методику оценки ЗУВ или финансировать ее разработку для целей сертификации БЖ. Отсутствие единой методики испытаний в разных аккредитованных испытательных организациях может привести к получению и различных оценочных результатов. В условиях возникшей неопределенности назвать сам параметр и его предельно допустимое значение при разработке и согласовании ГОСТ 34286 не представлялось возможным. Что касается однократной оценки ЗУВ по окончании разработки образца, то с этим ни в коей мере нельзя согласиться — это повлечет за собой отсутствие всякого контроля за производством БЖ, что неминуемо скажется на их качестве [8].

По нашему мнению, при проведении сертификации бронеодежды ЗУВ при непробитии защитной структуры должно обязательно проверяться с использованием четких оценочных критериев. Его следует оценивать на моделях, стендах, с применением, например, таких физических параметров воздействия, как глубина, объем деформации заброневого материала, сила, мощность, отношение импульса давления ко времени и т. п. При этом проведение экспериментов на животных должно быть сведено к минимуму, а в перспективе — полностью исключено.

Перейдем к анализу существующей методической базы, имеющейся в нашей стране и за рубежом для испытаний БЖ, позволяющей получать некие четкие критерийные параметры.

Существующие методы определения допустимости показателя ЗУВ поражающего элемента при непробитии защитной структуры БЖ принципиально можно разделить на медицинские (определения тяжести закрытой локальной контузионной травмы с использованием животных и человеческих трупов); биолого-технические (определение глубины отпечатка в пластичном баллистическом имитаторе — глине, мыле; глубины и площади временной полости в эластичном имитаторе — желатине, геле) и технические (регистрация избыточного давления и его импульса внутри полости имитатора торса).

Первая группа методик, предполагающая определение допустимости уровня ЗУВ на основании оценки повреждений тканей и органов экспериментальных животных или человеческих трупов, в настоящее время должна использоваться лишь для корреляции показателей, получаемых при использовании технических методик, а также (в исключительных случаях) для решения экспертных

вопросов. Немаловажным препятствием для использования в испытаниях данных объектов являются проблемы законодательного и нравственного характера, а также недостаточная точность оценки, осуществляемой преимущественно описательным методом с использованием экспертных решений.

При проведении же рутинных испытаний должны применяться методы, предполагающие моделирование условий взаимодействия в системе «поражающий элемент–БЖ–объект защиты», и в этих случаях прибегают к имитации объекта защиты. В отечественных и зарубежных исследованиях предусматривается возможность использования двух принципиально отличающихся по своим физико-механическим свойствам групп материалов-биоимитаторов:

- пластичных (глина, пластилин, глицериновое мыло, петролатум) — сохраняющих остаточную деформацию после ударного воздействия;
- упруго-эластичных (желатин, баллистический гель) — способных восстанавливать свою форму в аналогичных условиях.

При использовании пластичных материалов оценку кондиционности БЖ производят по глубине и объему остаточной деформации заброневого материала. При использовании упруго-эластичных материалов определяются глубина и площадь временной полости в фазе ее максимального развития (по рентгенограммам или кадрам высокоскоростной видеофиксации).

В качестве основного материала-имитатора, применяемого у нас в стране при испытании армейских БЖ, используются желатиновые блоки из 20 % водного коллоидного раствора пищевого желатина. При этом по глубине и площади теневого изображения образующейся на рентгенограмме временной полости производится расчет прогнозируемой степени тяжести травмы (ПСТТ) по регрессионным зависимостям. Глубина упругой деформации желатинового блока для выполнения условия  $PSTT \leq 2,0$  не должна превышать примерно 30 мм.

Метод с использованием желатиновых блоков имеет то преимущество, что, во-первых, в какой-то степени учитывается форма упругой деформации блока при осуществлении прогноза (не только ее глубина), а во-вторых, имеется возможность прогнозирования степени тяжести заброневого повреждения, получаемых пользователем БЖ. Кроме того, результаты экспериментов на желатиновых блоках согласуются с данными, полученными в опытах на животных и трупах людей.

Однако некоторые авторы отмечают ряд недостатков использования данного имитатора, утверждая, например, что пищевой желатин вообще непригоден для баллистических испытаний из-за различий упруго-эластических свойств блоков, изготовленных из разных сортов этого продукта, а также выраженной зависимости значений определяемых параметров от температурных условий исследований [9–11].

Стандартом испытаний БЖ для полиции США (NIJ Standard — 0101.06) определяется критерий тыльной деформации бронезащитного материала на уровне 44 мм. При этом в качестве имитатора объекта защиты используется глина Roma Plastilina № 1, располагающаяся в плотном контакте с бронепанелью. Использование глины для оценки ЗКТ не рассматривается как модель физических характеристик человеческого тела. Полагают, что этот материал дает возможность проводить только сравнительные исследования.

Методика испытаний БЖ, разработанная Полицией академией Германии, предполагает, что глубина деформации подложки в среднем не должна превышать максимально допустимого уровня, что составляет 36–44 мм для БЖ скрытого ношения и 18–22 мм — для тактических (боевых) БЖ.

Стандарт на БЖ для полиции Великобритании также имеет дифференцированный критерий оценки в зависимости от класса БЖ. Для тканевых БЖ это значение установлено равным 44 мм, а для БЖ с бронепанелями — 25 мм. К сожалению, научное обоснование как самих критериальных значений глубины отпечатка, так и их различий в зависимости от класса защиты БЖ в доступной литературе отсутствует.

В большинстве стандартов в качестве предельно допустимой глубины отпечатка принято 2-кратное значение глубины деформации имитатора, определяемой при калибровке. Имеющиеся различия в определенной степени связаны с диаметром сферической поверхности сбрасываемого груза, а также с высотой его сброса.

Очевидно, что при одинаковой массе груза и высоте сброса глубина деформации имитатора зависит от диаметра сферической торцевой поверхности. Это подтверждают данные по глубине отпечатка при калибровке по стандартам NIJ 0101.03 и NIJ 0101.04. В первом случае, при диаметре сферической части 44,5 мм, глубина деформации при калибровке составляет  $25 \pm 3$  мм, а во втором ( $\varnothing = 63$  мм) —  $19 \pm 2$  мм. То есть при той же массе и высоте сброса груза глубина тем больше, чем меньше диаметр сферы.

Следует отметить, что существующие стандарты по оценке ЗВ при непробитии БЖ с использованием пластилина также подвергаются всесторонней критике. Это относится как к допустимости той или иной глубины вмятины [10, 12], так и к недостаткам самого материала, учитывая его выраженную температурную зависимость — при сбросе шара массой 1,03 кг с высоты 2 м глубина отпечатка при температуре 29 °С составляла 13 мм, а при температуре 35 °С — около 16 мм [13].

Ряд авторов вообще утверждают, что использование скульптурной глины (метод стандарта NIJ) в качестве подложки под бронезащиту отражает лишь характер ее тыльной деформации в результате баллистического воздействия, но не имеет ничего общего с ЗКТ [14].

На наш взгляд, основным недостатком глины и пластилина является то, что они обладают более высокой

плотностью (плотность пластилина составляет 1,4–1,6 г/см<sup>3</sup>, в то время как плотность мягких тканей человека находится в пределах от 1,02 до 1,04 г/см<sup>3</sup>) и не обладают такими упруго-эластическими свойствами, как мягкие ткани человека. К существенным недостаткам использования глины и пластилина можно отнести отсутствие достоверной корреляции между величиной остаточной деформации имитатора и тяжестью ЗКТ, а также отсутствие возможности учета временных параметров передачи энергии подлежащим тканям, что накладывает определенные ограничения на их применение.

К следующей группе можно отнести достаточно перспективные методы, предполагающие применение стеноидов-имитаторов торса, в основе которых лежит регистрация процесса деформации или ускорения локального участка имитатора в функции времени.

W. Tam et al. (2000) предложили модель грудной клетки с системой измерений, основанной на прерывании участком деформации тыльной поверхности модели параллельных лучей света, формируемых лазерным источником, расположенным над испытательным устройством, что воспринимается чувствительной матрицей [15].

C. Robbe в своих исследованиях использует механическую модель грудной клетки человека 3RBD (Humanetics), в которой возможность получения броневых повреждений оценивается путем анализа параметров процесса перемещения тыльной поверхности имитатора ребра во времени (глубины и скорости), получаемых с помощью установленной внутри имитатора лазерной измерительной системы [16].

Департаментом защиты Австралии для исследования БЖ разработан манекен «AUSMAN». Он состоит из металлической скелетной системы, имеющей подвижные реберно-позвоночные соединения, и содержит модели легких и сердца. Снаружи манекен покрыт имитатором кожи, изготовленным из полимерного материала RTV. По данным C. Bass et al. (2004), параметры деформации грудной клетки манекена AUSMAN (ускорение, скорость) сопоставимы с аналогичными характеристиками, полученными на трупах людей [17].

В Университете Джона Хопкинса (США) была разработана антропоморфная модель торса человека HSTM, с высокой точностью моделирующая не только мягкие ткани и костный остов грудной клетки, но и ее внутренние органы. Для получения информации о давлениях и ускорениях с использованием данной модели в разработанные имитаторы органов были встроены пьезоэлектрические датчики давления, а к задней поверхности грудины прикреплены акселерометры [18].

Из существующих в настоящее время отечественных разработок наиболее известной методикой является использование в качестве модели биомеханического имитатора туловища устройства БИТ-1. Он обеспечивает плотное прилегание профилированных бронепанелей и высокий коэффициент корреляции со значениями ПСТТ,

являясь при этом многоразовым и ремонтпригодным устройством. К недостаткам устройства можно отнести невозможность измерения параметров ударного нагружения при стрельбе в различные зоны бронепанели (без ее предварительного перемещения), а также невозможность фиксации БЖ к измерительному устройству целиком, что связано с неантропоморфностью его формы [19].

Перспективным отечественным антропоморфным стендом является баллистический имитатор торса для определения защитных свойств БЖ, разработанный инженерами ООО «Спецмедтехника» (Санкт-Петербург) совместно со специалистами Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Это устройство, выполненное в соответствии с антропометрическими параметрами человека, содержит внутреннюю полость, разделенную эластичной перегородкой на грудную и брюшную секции, заполненные жидкостью. Дополнительно внутренняя полость грудной секции содержит пузырь — имитатор легкого (левого и правого), наполненный воздухом и гранулами из твердого материала с добавлением пенообразователя. Внутри каждой секции и на эластичной перегородке расположены измерительные блоки, содержащие трехосевой акселерометр и пьезоэлектрический датчик давления [20].

Достаточно перспективной методикой считаем измерение высоты, площади, объема и скорости нарастания запреградного выступа бронепанели во времени с помощью высокоскоростной видеофиксации. На основе этого можно вывести расчетный импульс формируемого запреградного выступа и рекомендовать его в качестве одного из таких показателей [21].

В целом, несмотря на предпринимаемые усилия по созданию таких достаточно сложных моделей, вопрос обоснования и выбора значимых измеряемых параметров для оценки заброневоего удара остается нерешенным. Для практических целей предложенные модели до настоящего времени не были реализованы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iremonger M.S., Gotts P.L. Practical personal ballistic protection: Past, present, and future // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002). 2002 November 18–22. Hague, Netherlands, 2002. P. 12.
2. Тюрин М.В. Морфофункциональная характеристика тупой травмы грудной клетки, защищенной бронезиловым. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1987. 146 с.
3. Hinsley D.E., Tam W., Evison D. Behind armour blunt trauma to the thorax – physical and biological models // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002). 2002 November 18–22. Hague, Netherlands, 2002. P. 9.
4. Gotts P.L. Personal Armour Test Standards – Development and Use // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2014). 2014 September 08–12. Cambridge. United Kingdom, 2014. No. 32.
5. Greene M., Horlick J., Longhurst D., et al. The Next Revision of the NIJ Performance Standard for Ballistic Resistance of Body

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время как в России, так и за рубежом отсутствуют единые критерии оценки качества БЖ, что диктует необходимость продолжения целенаправленных исследований по рассматриваемому вопросу с целью получения научного обоснования принципов моделирования ЗУВ при непробитии БЖ с последующей переработкой типовых методик государственных испытаний БЖ. В частности, методология проведения испытаний должна быть современной, в достаточной степени простой и понятной, воспроизводимой с требуемой точностью в различных организациях Минобороны России и промышленности, отражая возможную тяжесть повреждения у пользователя БЖ в идентичных условиях воздействия. В основу испытаний должен быть заложен метод, позволяющий получать параметры, выраженные в цифровом значении, и скоррелированный с результатами экспериментов на биообъектах. В качестве критерия оценки допустимости уровня ЗУВ при испытании перспективных СИБ должен быть взят «числовой» параметр, понятный всем специалистам, участвующим в испытаниях.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 838 от 15.09.2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Armour, NIJ Standard 0101.07: Changes to Test Methods and Test Threats // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2018). 2018 October 01–05. Washington, USA, 2018. P. 1–7.

6. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 2. С. 4–11.

7. Озерецковский Л.Б., Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В. Раневая баллистика: История и современное состояние огнестрельного оружия и средств индивидуальной бронезащиты. СПб.: Калашников, 2006. 374 с.

8. Крайнюков П.В., Денисов А.В., Кокорин В.В. Проблемы медико-технического сопровождения процесса разработки и постановки бронезилов на серийное производство // Научный вестник оборонно-промышленного комплекса России. 2020. № 3. С. 21–29.

9. Зигерл П. Желатин как испытательная среда // *Deutsches Waffen Journal*. Русское издание. 2006. Вып. 2. С. 54–59.
10. Споры вокруг стандартов на средства бронезащиты тела. Пер. с англ. Странберг В.К. *Law Enforcement Technology*. Октябрь 1990 г. Б. и. С. 24–27.
11. Sellier K., Kneubuehl B.P. *Wundballistik und ihre ballistischen Grundlagen*. Berlin: Springer, 2001. P. 228–237.
12. Кобылкин И.Ф., Летников А.Ю. Биомеханическая модель взаимодействия непроникающих поражающих элементов с биообъектом // *Вопросы оборонной техники*. 2003. Сер. 16, вып. 11–12. С. 46–51.
13. Rice K.D., Lightsey S.L. Backing material and test sample template studies in support of the NIJ Standard – 0101.04 // *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands, 2002. P. 7.
14. Gotts P., Kelly P. Ballistic testing: what do the results mean // *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands, 2002. P. 5.
15. Tam W., Dorn M.R., Gotts P. A New Method for Quantifying Behind Armour Blunt Trauma // *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2000)*. 2000 September 05–08. Colchester, United Kingdom, 2000. P. 367–370.
16. Robbe C., Nsiampa N., Papy A., Oukara A., Meersman K. A new thoracic surrogate for assessing the impact of kinetic energy

- non-lethal projectiles // *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2014)*. 2014 September 08–12. Cambridge. United Kingdom, 2014. No. 40.
17. Bass C.R., Salzar R., Davis M., et al. Injury Risk in Behind Armor Blunt Thoracic Trauma // *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2004)*. 2004 September 07–10. Rijswijk. Netherlands, 2004. P. 115–119.
18. Roberts J.C., Biermann P.J., O'Connoet J.V., et al. Modeling non-penetrating ballistic impact on a human torso // *Johns Hopkins APL technical digest*. 2005. Vol. 26, No. 1. P. 84–92.
19. Логаткин С.М. Гигиеническое обоснование принципов нормирования заброневое воздействие поражающих элементов при непробитии бронезилета. Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 270 с.
20. Миляев А.В., Куринной Е.Д., Жуков И.Е., и др. Патент РФ № 2019104740, 19.02.2019. Баллистический имитатор торса для определения защитных свойств бронезилета // Патент России № 191733. 2019. Бюл. № 23.
21. Цуриков С.Г. Оценка параметров выступа при непробитии бронепанели поражающим элементом на основе высокоскоростной видеорегистрации // *Вопросы оборонной техники*. Сер. 16: Технические средства противодействия терроризму. 2020. № 5–6 (143–144). С. 112–120.

## REFERENCES

1. Iremonger MS, Gotts PL. Practical personal ballistic protection: Past, present, and future. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands; 2002:12.
2. Tyurin MV. *Morpho-functional characteristics of blunt chest trauma protected by body armor*. Ph.D. thesis (Medicine). Leningrad; 1987. 146 p. (In Russ.)
3. Hinsley DE, Tam W, Evison D. Behind armour blunt trauma to the thorax – physical and biological models. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands; 2002:9.
4. Gotts PL. Personal Armour Test Standards – Development and Use. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2014)*. 2014 September 08–12. Cambridge. United Kingdom; 2014:32.
5. Greene M, Horlick J, Longhurst D, et al. The Next Revision of the NIJ Performance Standard for Ballistic Resistance of Body Armour, NIJ Standard 0101.07: Changes to Test Methods and Test Threats. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2018)*. 2018 October 01–05. Washington, USA; 2018:1–7.
6. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. The evolution of the concept of medical care for the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Military Medical Journal*. 2020;341(2): 4–11. (In Russ.)
7. Ozeretskovskiy LB, Gumanenko EK, Boyarintsev VV. *Wound ballistics: history and current state of firearms and personal armor protection*. Saint Petersburg: Kalashnikov Publisher; 2006. 374 p. (In Russ.)
8. Krainyukov PV, Denisov AV, Kokorin VV. Problems of medical and technical support for the development and setting of armor vests for serial production. *Scientific bulletin of the military-industrial complex of Russia*. 2020;(3):21–29. (In Russ.)
9. Zigerl P. Gelatin as a test medium. *Deutsches waffen Journal. Russian edition*. 2006;(Issue. 2):54–59. (In Russ.)
10. *Disputes over standards for body armor*. Transl. from English by V.K. Stranberg. *Law Enforcement Technology*. October 1990. P. 24–27. (In Russ.)
11. Sellier K, Kneubuehl BP. *Wundballistik und ihre ballistischen Grundlagen*. Berlin: Springer; 2001. P. 228–237.
12. Kobylkin IF, Letnikov AYU. Biomechanical model of the interaction of non-penetrating damaging elements with a biological object. *Questions of defense technology*. 2003;16(11–12):46–51. (In Russ.)
13. Rice KD, Lightsey SL. Backing material and test sample template studies in support of the NIJ Standard – 0101.04. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands; 2002:7.
14. Gotts P, Kelly P. Ballistic testing: what do the results mean. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2002)*. 2002 November 18–22. Hague, Netherlands; 2002:5.
15. Tam W, Dorn MR, Gotts P. A New Method for Quantifying Behind Armour Blunt Trauma. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2000)*. 2000 September 05–08. Colchester, United Kingdom; 2000:367–370.
16. Robbe C, Nsiampa N, Papy A, Oukara A, Meersman K. A new thoracic surrogate for assessing the impact of kinetic energy non-lethal projectiles. *Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS2014)*. 2014 September 08–12. Cambridge. United Kingdom; 2014:40.
17. Bass CR, Salzar R, Davis M, et al. Injury Risk in Behind Armor Blunt Thoracic Trauma. *Proceedings of Personal Armour Systems*

*Symposium (PASS2004)*. 2004 September 07–10. Rijswijk. Netherlands: 2004:115–119.

**18.** Roberts JC, Biermann PJ, O'Connoet JV, et al. Modeling non-penetrating ballistic impact on a human torso. *Johns Hopkins APL technical digest*. 2005;26(1):84–92.

**19.** Logatkin SM. *Hygienic substantiation of the principles of rationing of the armor effect of striking elements in case of non-penetration of a bulletproof vest*. D.Sc. thesis. Saint Petersburg; 2007. 270 p. (In Russ.)

**20.** Milyaev AV, Kurinnoy ED, Zhukov IE, et al. Patent No. 2019104740, 19.02.2019. Ballistic torso simulator for determining the protective properties of body armor. Patent of Russia No. 191733. 2019. Bul. No. 23. (In Russ.)

**21.** Tsurikov SG. Estimation of the parameters of the protrusion when the armor panel is not penetrated by a striking element based on high-speed video recording. *Defense technology issues. Series 16: Technical means of countering terrorism*. 2020;5–6(143–144): 112–120. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Алексей Викторович Денисов**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-973X>;  
eLibrary SPIN: 6969-0759; AuthorID: 668429;  
ResearcherID: I-6536-2016; e-mail: denav80@mail.ru

**Станислав Михайлович Логаткин**, доктор мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-2787>;  
eLibrary SPIN: 8995-2549; AuthorID: 871954;  
e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru

**\*Константин Николаевич Демченко**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика  
Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1163>;  
eLibrary SPIN: 7549-2959; AuthorID: 958044;  
ResearcherID: ABA-2384-2021; e-mail: phantom964@mail.ru

**Носов Артем Михайлович**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-6543>;  
eLibrary SPIN: 7386-3225; AuthorID: 3443701;  
Researcher ID: AAY-8133-2021; e-mail: artem\_svu06@mail.ru

**Андрей Борисович Юдин**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5041-7267>;  
eLibrary SPIN: 7060-1221; AuthorID: 751473;  
e-mail: yudin\_a73@mail.ru

**Алексей Владимирович Анисин**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-1778>;  
eLibrary SPIN: 1213-3797; AuthorID: 950276;  
e-mail: av.anisin@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Alexey V. Denisov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-973X>;  
eLibrary SPIN: 6969-0759; AuthorID: 668429;  
ResearcherID: I-6536-2016; e-mail: denav80@mail.ru

**Stanislav M. Logatkin**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-2787>;  
eLibrary SPIN: 8995-2549; AuthorID: 871954;  
e-mail: logatkin.stanislav@yandex.ru

**\*Konstantin N. Demchenko**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1163>;  
eLibrary SPIN: 7549-2959; AuthorID: 958044;  
ResearcherID: ABA-2384-2021; e-mail: phantom964@mail.ru

**Artem M. Nosov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-6543>;  
eLibrary SPIN: 7386-3225; AuthorID: 3443701;  
Researcher ID: AAY-8133-2021; e-mail: artem\_svu06@mail.ru

**Andrey B. Yudin**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5041-7267>;  
eLibrary SPIN: 7060-1221; AuthorID: 751473;  
e-mail: yudin\_a73@mail.ru

**Alexey V. Anisin**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-1778>;  
eLibrary SPIN: 1213-3797; AuthorID: 950276;  
e-mail: av.anisin@mail.ru

Обзорная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>

## Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей

© С.Н. Колюбаева, Л.А. Мякошина, М.И. Елисеева, Р.И. Глушаков

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

Система антигенов на поверхности клеток человека ответственна за распознавание чужеродных антигенов. При трансплантации органа иммунная система реагирует на все чужеродные антигены, отличные антигенов реципиента. На практике трансплантация солидных органов проводится с той или иной степенью генетического несоответствия, при этом главным принципом, которым следует руководствоваться для предотвращения реакций острого и хронического отторжения трансплантата, избегать неприемлемых несоответствий. Вследствие чего диагностика типирования генов гистосовместимости позволяет подобрать донора, к которому реципиент не будет иметь сенсибилизации. В статье представлен анализ различных методов типирования генов гистосовместимости человека для трансплантации органов и тканей. Открытие полимеразной цепной реакции явилось новым этапом в типировании генов гистосовместимости человека, что дало возможность развития новых методов типирования генов. В результате, разработаны способы типирования генов с использованием секвенаторов в том числе, секвенатора нового поколения MiSeq (*Illumina*, США), геномного времяпролетного анализатора Massarray (*Agena Bioscience*, США). Использование секвенирования привело к возможности одновременного типирования от 24 до 100 образцов ДНК. Современные технологические решения позволили улучшить NGS-секвенаторы 3 поколения и обеспечить максимальную производительность до 30 млрд нуклеотидов за запуск, минимизировать ограничения по длине прочтения ДНК, а также отслеживать параметры, контролировать процесс секвенирования и проводить бейсколлинг в реальном времени. Современные данные с использованием быстрого типирования генов системы гистосовместимости человека (MinION Oxford nanopore) обеспечивают потребности особо чувствительных реципиентов. Предварительные данные предполагают, что данный метод будет более экономичным и эффективным и со временем вытеснит все предыдущие (8 рис., библи.: 40 ист.).

**Ключевые слова:** аллели; гены; доноры; HLA-типирование; полимеразная цепная реакция; реципиенты; секвенирование.

### Как цитировать:

Колюбаева С.Н., Мякошина Л.А., Елисеева М.И., Глушаков Р.И. Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 21–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>

# HLA typing methods used for organ and tissue transplantation

© Svetlana N. Kolyubaeva, Liliya A. Myakoshina, Marina I. Eliseeva, Ruslan I. Glushakov

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

The antigen system on the surface of human cells is responsible for recognizing foreign antigens. In organ transplantation, the immune system reacts to all foreign antigens that are different from the recipient's antigens. In practice, solid organ transplantation is carried out with varying degrees of genetic discrepancy, while the main principle that should be followed to prevent acute and chronic transplant rejection reactions is to avoid unacceptable discrepancies. As a result, the diagnosis of typing genes of histocompatibility allows you to select a donor to which the recipient will not have sensitization. The article presents an analysis of various methods for typing human histocompatibility genes for organ and tissue transplantation. The discovery of the polymerase chain reaction was a new stage in the typing of human histocompatibility genes, which made it possible to develop new methods of gene typing. As a result, methods have been developed for typing genes using sequencers, including a new-generation MiSeq sequencer (*Illumina*, USA), a Massarray genomic time-of-flight analyzer (*Agena Bioscience*, USA). The use of sequencing has led to the possibility of simultaneous typing from 24 to 100 DNA samples. Modern technological solutions have made it possible to improve the 3rd generation NGS sequencers and provide a maximum productivity of up to 30 billion nucleotides per run, minimize restrictions on the length of DNA readings, as well as track parameters, control the sequencing process and conduct base-scaling in real time. Modern data using rapid genes typing of the human histocompatibility system (MinION Oxford nanopore) meet the needs of particularly sensitive recipients. Preliminary evidence suggests that this method will be more economical and efficient and will replace all previous ones over time (8 figs, bibliography: 40 refs).

**Keywords:** alleles; donors; genes; HLA typing; polymerase chain reaction; recipients; sequencing.

**To cite this article:**

Kolyubaeva SN, Myakoshina LA, Eliseeva MI, Glushakov RI. HLA typing methods used for organ and tissue transplantation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):21–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>

Received: 10.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» заключается в образовании антител к пересаженным тканям. Взаимодействие субпопуляций системы лимфоцитов определяет успех проведения пересадки органа от одного субъекта другому. В основном это Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-киллеры. На поверхности клеток расположены антигены индивидуальной тканевой совместимости, которые определяются генами тканевой совместимости. Все антигены принято подразделять на антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС; у людей HLA — система человеческих лейкоцитарных антигенов), который отвечает за отторжение пересаженного органа, и антигены малого комплекса гистосовместимости. У человека HLA-комплекс состоит из группы генов, расположенных на коротком плече хромосомы 6 [1, 2].

Необходимо отметить, что отличительной особенностью HLA-системы является ее чрезвычайный полиморфизм. Разнообразие аллельных вариантов дает невероятное число их сочетаний [3], в чем и заключается одна из трудностей методических подходов для их определения.

Для исследования антигенов, которые относятся к I классу (A, B), используются серологические методы, антигены II класса (DR и DQ) определяются реакцией культуры смешанных лейкоцитов донора и реципиента. Перечисленные методы определяли в течение ряда лет дотрансплантационный иммунологический мониторинг и являлись основой для типирования совместимости доноров и реципиентов.

Гены класса I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) кодируют белки, которые являются неотъемлемой частью плазматической мембраны всех ядерных клеток. Белки класса I состоят из двух полипептидных единиц: варибельной тяжелой цепи, которая кодируется в рамках МНС, и неполиморфного пептида b2 — микроглобулина, который кодируется геном, расположенным за пределами МНС, и картирован на хромосоме 15. Пептиды образуются из внутриклеточных белков путем протеолитического расщепления большими многофункциональными протеазами, затем они перемещаются на поверхность клетки и прикрепляются к молекулам класса I, формируя пептидный антиген для цитотоксических Т-клеток [4].

Молекулы HLA I класса связывают пептиды длиной 8–10 аминокислот, фиксируя пептид по обеим сторонам молекулы. Молекулы HLA разных аллельных вариантов связывают пептиды с определенными аминокислотами в якорных позициях: первые С-концевые аминокислоты, 2-я и 5-я с N-конца. Важно отметить, что каждый конкретный аллельный вариант молекулы HLA связывает пептиды именно с этими, а не другими якорными молекулами [5].

Другой аллельный вариант МНС имеет химическое сродство к другим якорным аминокислотам.

Молекулы HLA I класса экспрессируются на всех ядро-содержащих клетках человека и связывают эндогенные пептиды, транспортируемые в эндоплазматический ретикулум (место синтеза МНС).

Молекулы HLA II класса экспрессируются только на антигенпрезентирующих клетках (В-клетки, дендритные клетки, макрофаги) и связывают пептиды экзогенного происхождения, которые попадают в клетки в результате эндоцитоза, и презентуют антиген для Т-клеточного рецептора (TCR) на CD4 Т-хелперах, обладающих сродством к молекулам HLA II класса [6].

Следует еще раз отметить, что каждый конкретный аллельный вариант молекулы HLA связывает определенные пептиды с определенными аминокислотами.

Набор аллелей HLA в различных локусах I и II классов в определенной хромосоме формирует гаплотип. Аллели — кодоминантны, так как каждый из родителей имеет два гаплотипа и экспрессирует их оба. Эти локусы расположены близко друг к другу, поэтому ребенку может передаваться гаплотип как единый блок, в связи с чем, ребенок и родитель имеют общий гаплотип, при этом шансы наследования двумя сибсами одного гаплотипа равны 25 %.

## Общие принципы подбора доноров

Общие принципы подбора доноров освещены в работах [7, 8]. Совместимость по антигенам HLA считают определяющей при подборе донора.

В настоящее время идентифицировано 24 аллеля локуса HLA-A, 52 аллеля локуса HLA-B и 20 аллелей локуса HLA-DR. Комбинации генов могут быть крайне разнообразными, и совпадение одновременно во всех трех указанных локусах практически невозможно.

Отторжение в раннем послеоперационном периоде (в течение первого года после трансплантации) обычно связано с несовместимостью по HLA-DR, а в отдаленные сроки (в течение второго года) — по HLA-A и HLA-B. При полном совпадении HLA-A и HLA-B вероятность приживления донорской почки, например, в течение 2 лет составляет около 90 %, при совпадении наполовину — 65–85 % [1, 2].

Перекрестное типирование является очень важным исследованием при трансплантации органов и тканей. В присутствии комплемента проводят тестирование нескольких взятых в разное время проб сыворотки реципиента с лимфоцитами донора. Положительным считают результат, когда выявляют цитотоксичность сыворотки реципиента по отношению к лимфоцитам донора. Если хотя бы в одном случае перекрестного типирования выявлена гибель лимфоцитов донора, трансплантацию не проводят [1].

## Подбор донора к реципиенту

В 1994 г. в клиническую практику широко внедрен метод перспективного генотипирования реципиентов «листа ожидания» и доноров. Селекция доноров — важная предпосылка для эффективности клинических

трансплантаций. «Лист ожидания» — сумма всей информации, характеризующей заданное количество реципиентов, из нее формируют банк информации [9].

В настоящее время в Европе действует несколько банков с данными о реципиентах (Евротрансплантат и др.) [1].

Для подбора донора при трансплантации солидных органов обычно достаточно типирования генов с низким разрешением, кроме случаев с особо чувствительными реципиентами в то время, как для трансплантации костного мозга, необходимо проводить генотипирование с высоким разрешением. В международных стандартах EFI [10] отмечено, что необходимым требованием при трансплантации от аллогенного донора является типирование генов HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1 на уровне высокого разрешения, которое представляет собой следующее:

- Определение всех HLA-аллелей, кодирующих одинаковую последовательность белка в антигенсвязывающем домене.
- HLA-аллели должны быть определены на уровне первого и второго поля в соответствии с номенклатурой ВОЗ.
- Для этого должны быть разрешены все неоднозначности в пределах 2 и 3 экзона для HLA I класса и 2 экзона для HLA II класса, включая нулевые аллели, имеющие полиморфизмы при отсутствии экспрессии кодируемого белка на клетке.

Установлено, что в пределах указанных регионов HLA-генов (2 и 3 экзон для HLA I класса и 2 экзон для HLA II класса) одну и ту же как белковую (группа «Р»), так и нуклеотидную (группа «G») последовательность могут кодировать разные аллели.

Группа «Р»

- включает HLA-аллели, кодирующие одну и ту же последовательность белка в антигенсвязывающих доменах (экзон 2 и 3 для аллелей HLA I класса и экзон 2 для аллелей HLA II класса)
- содержит четыре цифры, а буква «Р» следует за первыми 2 полями аллеля с наименьшим номером в группе (A\*01:01P).

Группа «G»

- включает HLA-аллели, имеющие идентичные нуклеотидные последовательности в пределах антигенсвязывающих доменов (экзон 2 и 3 для аллелей HLA I класса и экзон 2 для аллелей HLA II класса)
- содержит шесть цифр, а буква «G» следует за первыми 3 полями аллеля с наименьшим номером в группе (A\*01:01:01G).

Состав групп «Р» и «G», доступен на сайте международной ассоциации иммуногенетиков [11].

При появлении донора, у которого планируют изъятие органов, проводят его типирование по системам ABO и HLA, после чего выбирают, с каким реципиентом он наиболее совместим.

Несмотря на быстрое развитие методов во всех областях медицины и биологии, серологический метод (другое

название — цитотоксический тест) исследования до настоящего времени не претерпел каких-либо существенных изменений и основные его недостатки — субъективные элементы анализа — иногда не позволяют избежать ошибок при интерпретации результатов исследования.

Бурное развитие генетики привело к изменению методологии проведения дотрансплантационного иммунологического мониторинга, заменив его на более точные генетические методы исследования.

## Методы типирования ДНК, применяемые в настоящее время при трансплантации органов и тканей

### Комплементзависимая цитотоксичность

Принцип метода комплементзависимой цитотоксичности заключается в двухэтапном воздействии на лимфоциты периферической крови:

- на первом этапе — иммунной сыворотки, которая содержит антитела известной специфичности;
- на втором этапе — комплемента, при этом может быть использована сыворотка кролика или смесь сыворотки кролика и человека [12, 13].

Если лимфоциты, на поверхности которых находятся HLA-антигены, распознаются сывороткой, то происходит лизис этих лимфоцитов.

Количество лизирующихся таким образом лимфоцитов определяется с помощью проникновения в них прижизненного красителя. Этот метод имеет несколько модификаций, самым используемым из них является двухступенчатый метод, разработанный Национальным институтом здоровья (Бетезда, США) [12].

Метод и все его варианты основаны на использовании микротехники, предложенной американским исследователем П. Тераками и соавт. [14]. За более чем 60-летнее использование этого метода, произошли лишь незначительные изменения, заключающиеся в применении более современной техники (микроскопы, дозаторы и др.) и новой прижизненной окраски, в том числе redfix, в результате которой клетки фиксируются.

### Метод полимеразной цепной реакции

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), предложенный Кари Маллисом, повысил чувствительность и специфичность анализа генов за счет амплификации участка ДНК, который требуется анализировать. Увеличение происходит за счет использования олигонуклеотидов, которые ограничивают интересующий участок ДНК [15].

Важнейшим моментом ПЦР является использование термостабильной ДНК-полимеразы и праймеров.

Термостабильная ДНК-полимераза катализирует реакцию синтеза ДНК, используя олигонуклеотидные праймеры как затравки, а исходную молекулу ДНК — в качестве матрицы для синтеза. В реакционную смесь добавляют также дезоксирибонуклеотиды: А, Т, G, С, из которых строятся цепи ДНК.

В более ранних работах демонстрировалась возможность амплификации HLA-DQA1 локуса и детекции ампликонов путем гибридизации с аллель-специфическими олигонуклеотидами и проявлением результатов гибридизации с помощью цветной реакции пероксидазы хрена с тетраметилбензидином, используя ДНК, выделенную из отдельной волосистой луковицы [16].

Выделение ДНК — это начальный этап проведения ПЦР.

В полученный для исследования материал (кровь, мазок из полости рта и т. д.) добавляются специальные растворы для удаления органических веществ с целью очистки ДНК. В результате остается ДНК или РНК, которые затем подвергаются амплификации.

ПЦР — это многократное копирование определенных фрагментов ДНК *in vitro* в процессе повторяющихся температурных циклов. Образование нуклеотидной цепи осуществляется ферментом ДНК-полимеразой. Для начала работы ферменту необходима стартовая площадка, в качестве которой выступают «праймеры» (затравки) — синтетические олигонуклеотиды длиной 15–20 нуклеотидов. Праймеров должно быть два (прямой и обратный), они комплементарны участкам ДНК-матрицы, и именно фрагмент ДНК, ограниченный праймерами, будет многократно копироваться ДНК-полимеразой. Работа полимеразы заключается в последовательном добавлении нуклеотидов, комплементарных последовательности ДНК-матрицы. Тем самым в одном температурном цикле вновь синтезируются два новых фрагмента ДНК (т. к. молекула ДНК — двухцепочечная, то и матриц изначально две). Таким образом, за 25–35 циклов в пробирке накапливаются миллиарды копий участка ДНК, определенного праймерами. Структуру отдельного цикла можно представить следующим образом:

- 1) денатурация ДНК (плавление, расхождение цепей ДНК) — 95 °С, 1 или 2 мин;
- 2) отжиг праймеров (затравки связываются с ДНК-матрицей, температура данной стадии определяется нуклеотидным составом праймера) — 60 °С (к примеру), 1 мин;
- 3) элонгация ДНК (полимераза синтезирует цепь ДНК) — 72 °С, 1 мин (время зависит от длины синтезируемого фрагмента).

После окончания ПЦР продукт амплификации подвергается электрофорезу в агарозном геле с последующим окрашиванием, в результате молекулы ДНК разной длины разделяются пространственно (рис. 1). Полиакриламидный гель намного плотнее, поэтому больше подходит для разделения очень коротких фрагментов (несколько десятков пар нуклеотидов), при этом можно увидеть разницу даже в один нуклеотид [17].

На рис. 2 и 3 представлены электрофореграммы HLA-генов I класса А и В.

Еще раз необходимо подчеркнуть очень широкое разнообразие аллельных вариантов HLA-системы, в отличие

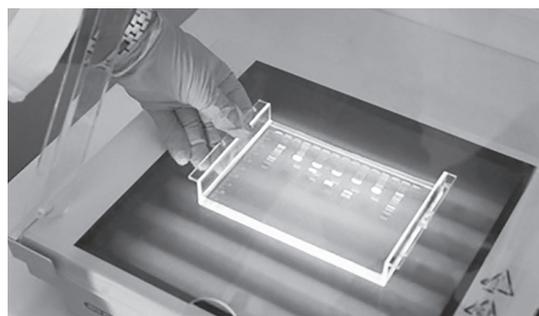


Рис. 1. Электрофорез в агарозном геле

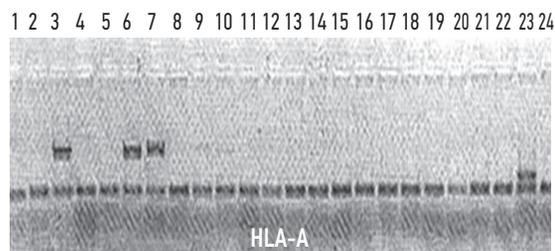


Рис. 2. Электрофореграмма HLA-генов 1-го класса А пациента реципиента из «списка ожидания» — для трансплантации почки

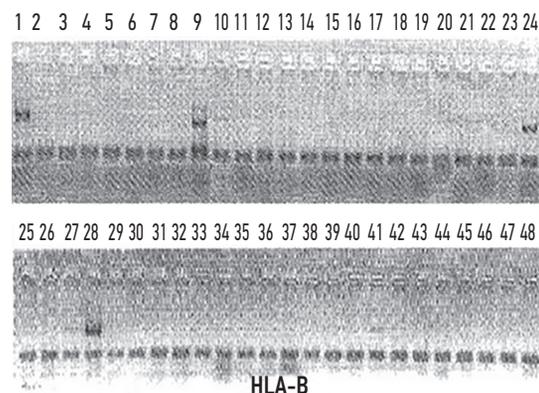


Рис. 3. Электрофореграмма HLA-генов 1-го класса В пациента

от других генов. В связи с этой особенностью нельзя создать наборы для ПЦР в реальном времени, так как возможно экранирование отдельных аллелей при регистрации флуоресцентных сигналов. Именно поэтому оценка результатов производится по конечной точке с помощью электрофореза [18]. Кроме того, гены главного комплекса гистосовместимости характеризуются очень высокой степенью кодоминантности, представляющей собой тип взаимодействия аллелей, при котором оба аллеля в полной мере проявляют свое действие. В результате фенотипический гибрид получает не усредненный вариант двух родительских признаков, а новый вариант, отличающийся от признаков обеих гомозигот [19].

### SSP-, SBT-, SSO-технологии

Среди молекулярно-генетических методов различают технологии SSO (sequence specific oligonucleotides), SSP (sequence specific primers), SBT (sequence-based typing).

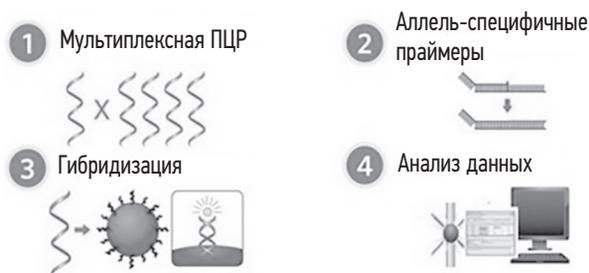


Рис. 4. Схема SSO-ПЦР

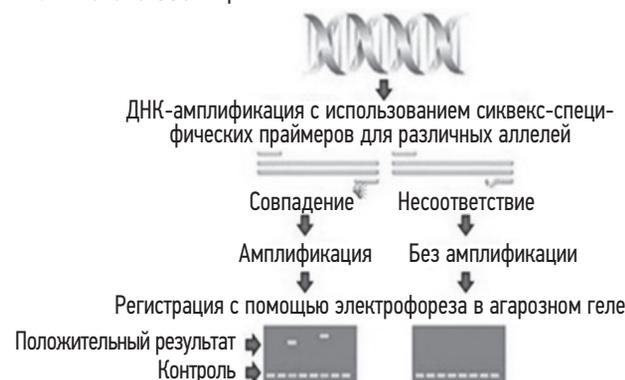


Рис. 5. Схема SSP-метода

Для технологии SSO характерны относительно низкая трудоемкость и высокая производительность, при этом выявляются точечные мутации генов HLA, т. е. эта методика обладает потенциалом технологии SBT [20, 21]. Именно эта технология чаще всего используется при формировании регистров доноров, что позволяет накопить данные о типировании десятков тысяч доноров [22].

SSO-метод типирования основан на амплификации геномной ДНК, за которой следуют гибридизация и анализ. Искомые специфичности улавливаются на этапе блот-гибридации, который, заменяет электрофорез в SSP технологии и представляет собой процесс связывания (конъюгацию) специфических участков ДНК с олигонуклеотидными зондами, пришитыми на специальные нейлоновые полоски — стрипы. Весь процесс блот-гибридации, окраски и интерпретации результатов полностью автоматизирован (2 часа) с помощью специального оборудования. Чипы после гибридизации анализируются на мультиплексном проточном анализаторе (например, Bio-Plex 3D). На рис. 4 представлены последовательные этапы SSO-метода.

Метод SSP представляет собой ПЦР с аллель-специфическими праймерами. Регистрация результатов амплификации проводится методом электрофореза в агарозном геле, при этом интерпретация результатов HLA-типирования очень простая — наличие или отсутствие продуктов ПЦР. При технологии SSP необходимые участки ДНК генов системы гистосовместимости улавливаются специфическими праймерами в ходе амплификации (рис. 5). Очень важное преимущество метода заключается в том, что типирование можно производить как на низком, так и на высоком уровне разрешения и характеризуется относительно небольшой стоимостью

оборудования для электрофореза. Основным недостатком — низкая производительность.

SBT-метод (секвенирование по Сэнгеру) позволяет получить первичную последовательность ДНК и имеет самую высокую разрешающую способность из выше представленных методов. Кроме того, применение SBT позволяет выявлять неизвестные, очень редкие аллели [23, 24]. Однако стоит признать, что оборудование и наборы реагентов для этого метода в настоящее время являются самыми дорогостоящими.

Следует отметить самый важный недостаток всех перечисленных методов исследования — выявление неоднозначных комбинаций нескольких пар аллелей. Наличие этого недостатка снижает эффективность HLA-типирования, так как внесение таких данных в базу не представляется возможным.

### Метод таргетного секвенирования с использованием полногеномного секвенатора MiSeq

Преимущества таргетного секвенирования заключаются в следующем:

- позволяет сосредоточиться на конкретных участках генома или отдельных генах, именно поэтому анализировать результат гораздо удобнее;
- существенно снижает затраты (временные и денежные);
- благодаря глубокому секвенированию на различных уровнях можно получить информацию о редких отклонениях.

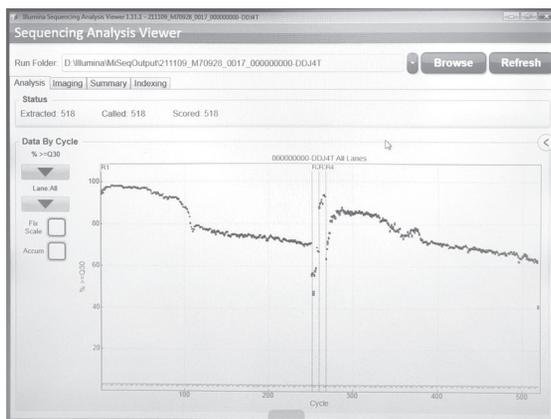
Кроме того, в отличие от секвенирования по Сэнгеру, методы полногеномного секвенирования (NGS) используют для глубокого (многократного) прочтения генетического материала, которое необходимо, например, для ресеквенирования и сборки новых геномов (*de novo*), транскриптомных и эпигеномных исследований [25].

Технология секвенирования MiSeq (*Illumina*, США) основана на молекулярных кластерах с использованием флуоресцентно меченых нуклеотидов [26].

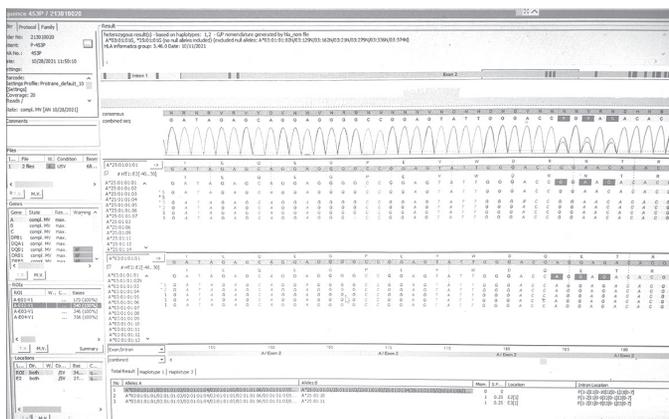
Общий принцип пробоподготовки для большинства современных (NGS) секвенаторов включает фрагментирование ДНК, привязку к субстрату, амплификацию фрагментов с помощью ПЦР и последующее считывание последовательности нуклеиновых кислот.

Суть метода заключается в следующем: к обоим концам предварительно фрагментированной ДНК лигируют адаптеры, необходимые для ПЦР и последующего секвенирования на молекулярных кластерах. Полученные ДНК-библиотеки иммобилизуют на поверхности проточной ячейки, где и проводят циклический процесс секвенирования.

Реакционная смесь для синтеза комплементарной ДНК подается на поверхность проточной ячейки и содержит ферменты, олигонуклеотиды, а также четыре типа флуоресцентно меченых дезоксирибонуклеозидтрифосфатов. После включения в синтезируемую цепь ДНК нуклеотида-терминатора с помощью ПЗС-матрицы (специализированная



**Рис. 6.** Первичные результаты типирования генов HLA на секвенаторе MiSeq



**Рис. 7.** Окончательные результаты типирования генов HLA при использовании целевой программы

аналоговая интегральная микросхема, состоящая из светочувствительных фотодиодов) идентифицируют как тип включенного нуклеотида, так и его положение. Затем терминирующая группа и флуоресцентная краска отщепляются от нуклеотида и цикл синтеза повторяется. Эта серия шагов продолжается определенное число раз, которое задает исследователь [27].

Примером практического применения целевого секвенирования в медицинских целях является HLA-типирование — секвенирование генов главного комплекса гистосовместимости, ответственных за распознавание организмом клеток по типу «свой–чужой». HLA-типирование проводят при трансплантации, патологии беременности, аутоиммунных заболеваниях и др. Целевое секвенирование на MiSeq, в отличие от других методов HLA, позволяет получить полную последовательность генов и точный генотип. На рис. 6 представлены первичные результаты типирования генов HLA на секвенаторе MiSeq. Окончательные результаты при использовании целевой программы показаны на рис. 7.

## Описание технологии анализа с помощью геномного времяпролетного анализатора Massarray

Серия ранних работ, в которых для идентификации личности пробовали использовать локусы HLA-DQA1, являлась попыткой выявить однонуклеотидные замены (SNP) с помощью сорбированных на мембране аллель-специфических олигонуклеотидных проб. В набор входили 6 локусов, HLA DQA1, LDDDLR, GYPA, HBGG, D7S8, GC с разными числами аллелей для каждого [28], и его разрешающая способность была не очень большой. Набор использовался для криминалистических целей [29–31], и для анализа популяций в разных частях света.

В одной из работ для повышения достоверности результатов дот-блот-гибридизации исследуемой ДНК с аллель-специфическими олигонуклеотидами предлагалось

добавлять расщепление ампликонов подходящими рестрикционными эндонуклеазами [33].

Перечисленные исследования явились основой для разработки принципиально новой системы исследования индивидуальных генетических особенностей человека на основе однонуклеотидных полиморфизмов.

Одним из основных приложений данного аппаратного комплекса является идентификация личности человека по ДНК. Геномный масс-спектрометр анализирует нуклеотидные полиморфизмы SNP, сугубо индивидуальные для каждого человека. Система MassArray составляет генетический профиль (индивидуальный генетический паспорт). Анализ для этого проводится один раз в жизни и представляет собой совершенно достоверную информацию. Генетический паспорт позволяет идентифицировать человека по любому биологическому материалу. На сегодняшний день данная технология является самой точной и чувствительной. Точность обусловлена высокой разрешающей способностью масс-спектрометрического метода детекции. Чувствительность позволяет произвести анализ даже одной копии ДНК, находящейся в лунке спектрального чипа. Система является открытой. Российскими учеными разработана панель по идентификации человека. Метод позволяет осуществлять идентификацию по фрагментам нуклеиновых кислот. Преимущество метода заключается в возможности применения небольшого (вплоть до наногрaмм) количества анализируемого биологического материала, даже в виде обгорелых костей и деградированных тканей, в отличие от метода идентификации по STR. Метод идентификации (ID MassArray по SNP) применяется во всем мире и вытесняет метод идентификации по STR [34].

Технология анализа основана на амплификации уникальных областей идентификации личности, затем следует стадия добавочного праймера, в ходе которой получают ампликоны аллель-специфической ПЦР. Они являются аналитом для дальнейшего масс-спектрометрического анализа. В отличие от традиционной ПЦР в реальном



**Рис. 8.** Секвенер Massarray во время проведения исследования

времени, геномный масс-спектрометрический анализ осуществляет одновременную оценку нескольких десятков SNP в одной лунке, учитывает такие количественные факторы, как аллельность и зиготность, позволяет определять химерные и редкие формы наследования (в отличие от метода STR) [35–37]. На рис. 8 изображен секвенер Massarray в момент проведения анализа.

В Институте биохимии и генетики — обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, подобрана панель преимущественно биаллельных SNP (в нее также включены отдельные три- и тетрааллельные SNP) с высоким уровнем гетерозиготности, характерной для разных популяций всего мира, с целью ДНК-паспортизации всего населения Российской Федерации. Проведенный *in silico* анализ данной панели снипов по доступной базе данных секвенированных геномов людей во всем мире показал абсолютную достаточность 70 снипов для однозначной ДНК-идентификации личности. Разработанный способ представления данных о ДНК каждого человека обладает максимально возможной степенью цифровизации применительно к SNP как к ДНК-характеристике любого индивида. Благодаря этому база данных по ним будет иметь минимально возможный объем и обеспечивать максимально быстрый поиск с выдачей конкретных результатов о человеке, которому принадлежит анализируемый образец ДНК, если информация о таковом будет находиться в этой базе данных. Цифровизация результатов с минимальным объемом важна и для создания базы данных банка доноров для трансплантации органов и тканей.

Уникальность легшего в основу такой базы данных подхода заключается в том, что любой SNP рассматривается как потенциально тетрааллельный, что предупреждает случаи, когда у какого-нибудь индивида в определенном SNP будет находиться нуклеотид, неожиданный и считающийся биаллельным, и базы данных, принимающие в расчет только биаллельность SNP, окажутся неспособными справиться с такой ситуацией и будут выдавать ошибку [37, 38].

Себестоимость генетического анализа методом геномной масс-спектрометрии складывается из стоимости чипов (спектральной подложки), стоимости праймеров (стандартный набор) или стоимости обычных ПЦР реагентов при отказе от готовых реагентов компании *Agena Bioscience*. Открытость системы позволяет использовать реагенты для ПЦР других производителей.

Таким образом, подводя итог, необходимо отметить, что SNP обладают преимуществами по всем параметрам, кроме уровня полиморфизма. Однако следует иметь в виду, что у SNP полиморфизм имеет фиксированные границы в виде четырех нуклеотидов в вариабельном месте SNP и 10 комбинаций аллелей в популяциях, тогда как любой STR-, а тем более любой VNTR-локус, фактически безграничен по своему полиморфизму [39]. Это оказывается крайне неудобным для цифровизации, которая необходима для хранения полученных данных по каждому человеку в отдельности и по всему человечеству в целом.

## ВЫВОДЫ

Типирование генов системы HLA, основанное на анализе ДНК, становится самым популярным из методов, используемых при трансплантации органов и тканей, так как имеет неоспоримые преимущества по сравнению с серологическими и цитологическими методами [36].

Метод ПЦР-SSP может быть использован для типирования небольшой группы пациентов и дает достаточно хорошие результаты, однако при этом требует больших временных затрат [36, 38].

В качестве дополнительного к ПЦР-SSP метода, в том случае, когда нельзя разделить аллели, используют метод ПЦР-SBT при наличии секвенатора в лаборатории.

Для лабораторий, в которых необходимо исследовать большие группы пациентов, удобнее использовать метод ПЦР-SSO.

Быстро возрастающее количество вновь идентифицированных аллелей подтверждает, что новые аллели появляются, как правило, благодаря генной инверсии, которая имеет место между различными аллелями в одном локусе.

Метод SBT позволяет избежать трудностей методов SSP и SSO, в том числе выявить очень редкие и неизвестные аллели, но при этом, однако, очень трудоемкий и пока еще дорогостоящий, поэтому не может широко использоваться в клинической практике [24].

Метод HLA-типирования с использованием секвенатора нового поколения MiSeq при необходимости создания банков доноров или пуповинной крови, где требуется исследовать большие группы образцов, дает хорошие результаты, менее трудоемкий и дорогостоящий по сравнению с секвенированием по Сенгеру.

Использование секвенатора Massarray для HLA-типирования основано на определении SNP, т. е.

однонуклеотидных замен, которыми отличаются индивидуальны геномы. С помощью этого прибора можно изучать как большие группы лиц, так и небольшие выборки при сохранении очень высокой точности и относительно не очень высокой цены [39].

Показано, что эпитопы HLA на донорской ДНК имеют большое значение для трансплантации солидных органов и которые можно определить только с помощью типирования с высоким разрешением, анализ которого, как правило, невозможно выполнить на материале умершего донора. В недавно появившейся публикации [40] разработан метод быстрого NGS HLA-типирования с высоким уровнем разрешением для умерших доноров. Он основан на сокращении времени амплификации ПЦР, кроме того, использована платформа для секвенирования одиночных молекул Oxford Nanopore на проточной кювете Flongle. Метод ONT-Rapid HR HLA опробован на 42 образцах. Типирование с высоким уровнем разрешения методом ONT-Rapid HR HLA на 100 % совпало как с результатами метода SSO, так и NGS. При этом новый метод позволил провести типирование по всем локусам за 4–4,5 часа. ONT-Rapid HR — это первый зарегистрированный

метод HLA-типирования NGS, использованный для анализа ДНК умерших доноров. Возможность обеспечить HLA-типирование с высоким уровнем разрешением у умерших доноров перед имплантацией позволит в будущем рассмотреть вопрос о сопоставлении эпитопов, что в итоге принесет клинические преимущества пациентам.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов. Доступно по: [https://www.who.int/transplantation/Guiding\\_PrinciplesTransplantation\\_WHA63.22ru.pdf](https://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22ru.pdf) (дата обращения 07.05.2021).
2. Руководство по диагностическому лабораторному обеспечению трансплантации солидных органов: практическое руководство. Пер. с англ. М.: Биохиммак, 2013. 16 с.
3. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. Влияние неуполученных родительских HLA на иммунный ответ у потомства // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 5–6. С. 587–596.
4. Янкевич Т. Разработка системы типирования генов HLA I и II классов на уровне высокого разрешения методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Дис. канд. мед. наук. М.: Институт иммунологии ФМБА России, 2018.
5. Бондарева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности. Дис. докт. мед. наук. М.: Институт иммунологии ФМБА России, 2007.
6. Будчанов Ю.И. Клеточный иммунитет. Типы клеточной цитотоксичности. Рецепторы и маркеры, субпопуляции лимфоцитов: учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь, 2008. 11 с.
7. Колюбаева С.Н., Горичный В.А., Протасов О.В., и др. Методы HLA-типирования, используемые для трансплантации органов и тканей // Вестник Военно-инновационного технополиса «ЭРА». 2021. Т. 2, № 1. С. 21–30.
8. Временные методические рекомендации, регламентирующие HLA-типирование доноров костного мозга/гемопоетических стволовых клеток и взаимодействие регистров доноров костного мозга / под ред. В.Г. Савченко. М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, 2021. 34 с.
9. Формирование и ведение листа ожидания трансплантации трупного органа. Алгоритм подбора оптимальной пары донор–реципиент. Национальные клинические рекомендации. М.: Российское трансплантологическое общество, 2015. 33 с.
10. European Federation for Immunogenetics. Standards for histocompatibility & immunogenetics testing (Version 8.0). 2020. 40 p. Available at: [https://efi-web.org/fileadmin/Efi\\_web/Standardv8\\_280819.pdf](https://efi-web.org/fileadmin/Efi_web/Standardv8_280819.pdf) (accessed 05.05.2021).
11. EFI-web. Standards for Histocompatibility & Immunogenetics testing. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee> (accessed 05.05.2021).
12. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. 208 с.
13. Тутер Е.А. Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности. Дис. канд. биол. наук. Волгоград, 2017.
14. Mittal K.K., Mickey M.R., Singal D.P., Terasaki P.I. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test // Transplantation. 1968. Vol. 6, No. 8. P. 913–927.
15. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методическое пособие. М.: ДНК Технология, 2012. 151 с.
16. Higuchi R., Von Beroldingen C.H., Sensabaugh G.F., Erlich H.A. DNA typing from single hairs // Nature. 1988. Vol. 332, No. 6164. P. 543–546.
17. Milbury C.A., Li J., Liu P., Makrigiorgos G.M. COLD-PCR: improving the sensitivity of molecular diagnostics assays // Expert. Rev. 2011. Vol. 11. P. 159–169.

18. Granados D.P., Sriranganadane D., Daouda T., et al. Impact of genomic polymorphisms on the repertoire of human MHC class I-associated peptides // *Nature Communications*. 2014. Vol. 5, No. 1. P. 1–14.
19. Клаг У.С., Каммингс М.Р., Спенсер Ш.А., и др. Основы генетики. Пер. с англ. Лушникова А.А., Мусаткина С.М. М.: Техносфера, 2016. 944 с.
20. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Анализ частоты выявления неоднозначностей локусов при проведении HLA-типирования по технологии SSO // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. Т. 4. С. 29–32.
21. Madden K., Chabot-Richards D. HLA testing in the molecular diagnostic laboratory // *Virchows Arch*. 2019. Vol. 474, No. 2. P. 139–147. DOI: 10.1007/s00428-018-2501-3
22. Cargou M., Ralazamahaleo M., Blouin L., et al. Improvement in HLA-C typing by a new sequence-specific oligonucleotides kit // *HLA*. 2020. Vol. 96, No. 3. P. 323–328. DOI: 10.1111/tan.13986
23. ПРОТРАНС версия RU03 S4-S1: руководство пользователя. Protrans medizinische diagnostische Produkte, 2015. 36 с.
24. Kaur N., Pinelli D., Kransdorf E.P., et al. A blueprint for electronic utilization of ambiguous molecular HLA typing data in organ allocation systems and virtual crossmatch // *Hum. Immunol*. 2020. Vol. 81, No. 1–3. P. 65–72. DOI: 10.1016/j.humimm.2020.01.007
25. Бархатов И.М., Предеус А.В., Чухловин А.Б. Секвенирование нового поколения и области его применения в онкогематологии // *Онкогематология*. 2016. Т. 11, № 4. С. 56–63.
26. Illumina. Nextera XT Library Prep: Tips and Troubleshooting. Available at: <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/technotes/nextera-xt-troubleshooting-technical-note.pdf> (accessed 01.05.2021).
27. NGS высокопроизводительное секвенирование / под ред. Д.В. Ребрикова. М.: Бином, 2014. 231 с.
28. Gross A.M., Guerrieri R.A. HLA DQA1 and Polymarker validations for forensic casework: standard specimens, reproducibility, and mixed specimens // *J. Forensic Sci*. 1996. Vol. 41, No. 6. P. 1022–1026. DOI 10.1520/JFS14041J
29. Kubo S., Fujita Y., Yoshida Y., et al. Personal identification from skeletal remain by D1S80, HLA DQA1, TH01 and polymarker analysis // *J. Med. Invest*. 2002. Vol. 49, No. 1–2. P. 83–86.
30. Harrington C.S., Dunaiski V., Williams K.E., Fowler C. HLA DQA typing of forensic specimens by amplification restriction fragment polymorphism (ARFP) analysis // *J. Forensic Sci*. 1991. Vol. 51, No. 1. P. 147–157.
31. Wang Y., Xiao J., Yang S., Zhang X. Second harmonic generation spectroscopy on two-dimensional materials // *Optical Materials Express*. 2019. Vol. 9, No. 3. P. 1136–1149. DOI: 10.1364/OME.9.001136
32. Чемерис Д.А., Сагитов А.М., Аминов Ф.Г., и др. Эволюция подходов к ДНК-идентификации личности // *Биомика*. 2018. Т. 10, № 1. С. 85–140.
33. Bowes J., Thyberg J., Dahlstrom O., et al. Comprehensive assessment of rheumatoid arthritis susceptibility loci in a large psoriatic arthritis cohort // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 71, No. 8. P. 1350–1354. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200802
34. Nakka P., Raphael B.J., Ramachandran S. Gene and network analysis of common variants reveals novel associations in multiple complex diseases // *Genetics*. 2016. Vol. 204. P. 783–798.
35. Edgerly C.H., Weimer E.T. The Past, Present, and Future of HLA Typing in Transplantation // *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1802. P. 1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-8546-3\_1
36. Technical Manual. American Association of blood banks: 13th edition. Bethesda, Maryland, 2001. P. 114–125.
37. Dimo-Simonin N., Brandt- Casadevall C. Evaluation and usefulness of reverse dot blot DNA PolyMarker typing in forensic case work // *J. Forensic Sci*. 1996. Vol. 81, No. 1. P. 61–72.
38. Argani H. Anti-HLA Antibody: The Role of Epitopes in Organ Transplantation // *Exp. Clin. Transplant*. 2019. Vol. 17. P. 38–42. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018. L41
39. Duke J.L., Mosbrugger T.L., Ferriola D., et al. Resolving MiSeq-generated ambiguities in HLA-DPB1 typing by using the Oxford Nanopore technology // *J. Mol. Diagn*. 2019. Vol. 21, No. 5. P. 852–861. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.04.009
40. De Santis D., Truong L., Martinez P., et al. Rapid high resolution HLA genotyping by MinION Oxford nanopore sequencing for deceased donor organ allocation // *HLA*. 2020. Vol. 96, No. 2. P. 141–162. DOI: 10.1111/tan.13901

## REFERENCES

1. World Health Organization. *WHO guidelines on transplantation of human cells, tissues, and organs*. Available at: [https://www.who.int/transplantation/Guiding\\_PrinciplesTransplantation\\_WHA63.22ru.pdf](https://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22ru.pdf) (accessed 07.05.2021). (In Russ.)
2. *Guidelines for diagnostic laboratory management of solid organ transplantation: a practical guide*. Translation from English. Moscow: Biokhimmak Publisher; 2013. 16 p. (In Russ.)
3. Gordeeva LA, Shabaldin AV, Glushkov AN. Influence of non-inherited parental HLA on the immune response in offspring. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006;8(5–6):587–596. (In Russ.)
4. Yankevich T. *Development of a typing system for HLA classes I and II genes at a high resolution using high-throughput sequencing (NGS)*. Ph.D. (Medicine) thesis. Moscow: Institute of Immunology FMBA of Russia Publishing House; 2018. (In Russ.)
5. Bondareva MN. *HLA (class II) and natural selection. "Functional" genotype, hypothesis of the advantage of "functional" heterozygosity*. D.Sc. (Medicine) thesis. Moscow: Institute of Immunology, FMBA of Russia Publishing House; 2007. (In Russ.)
6. Budchanov Yul. *Cellular immunity. Types of cellular cytotoxicity. Receptors and markers, lymphocyte subpopulations: a teaching aid in general immunology*. Tver; 2008. 11 p. (In Russ.)
7. Kolyubaeva SN, Gorichny VA, Protasov OV, et al. HLA-typing methods used for organ and tissue transplantation. *Bulletin of the Military Innovative Technopolis "ERA"*. 2021;2(1):21–30. (In Russ.)
8. Savchenko VG, ed. *Temporary guidelines regulating HLA typing of bone marrow/hematopoietic stem cells donors and interaction of bone marrow donor registries*. Moscow: Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" Ministry of Health of the Russian Federation Publishing House; 2021. 34 p. (In Russ.)
9. *Formation and maintenance of a waiting list for transplantation of a cadaveric organ. Algorithm for selecting the optimal donor-re-*

*recipient pair*. National clinical guidelines. Moscow: Russian Transplant Society Publishing House; 2015. 33 p. (In Russ.)

10. European Federation for Immunogenetics. *Standards for histocompatibility & immunogenetics testing (Version 8.0)*. 2020. 40 p. Available at: [https://efi-web.org/fileadmin/Efi\\_web/Standardv8\\_280819.pdf](https://efi-web.org/fileadmin/Efi_web/Standardv8_280819.pdf) (accessed 05.05.2021).

11. EFI-web. *Standards for Histocompatibility & Immunogenetics testing*. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee> (accessed 05.05.2021).

12. Zaretskaya YuM. *Clinical immunogenetics*. M.: Meditsina Publisher; 1983. 208 p. (In Russ.)

13. Touter EA. *General principles for studying the specific activity of monoclonal antibodies in preclinical studies as a basic indicator of their biological similarity*. Ph.D. (Biology) thesis. Volgograd; 2017. (In Russ.)

14. Mittal KK, Mickey MR, Singal DP, Terasaki PI. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Transplantation*. 1968;6(8):913–927.

15. *Basics of polymerase chain reaction (PCR)*. Methodological manual. Moscow: DNA Technology Publisher; 2012. 151 p. (In Russ.)

16. Higuchi R, Von Beroldingen CH, Sensabaugh GF, Erlich HA. DNA typing from single hairs. *Nature*. 1988;332(6164):543–546.

17. Milbury CA, Li J, Liu P, Makrigiorgos GM. COLD-PCR: improving the sensitivity of molecular diagnostics assays. *Expert. Rev*. 2011;11:159–169.

18. Granados DP, Sriranganadane D, Daouda T, et al. Impact of genomic polymorphisms on the repertoire of human MHC class I-associated peptides. *Nature Communications*. 2014;5(1):1–14.

19. Clag US, Cummings MR, Spencer ShA, et al. Fundamentals of genetics. Lushnikova A.A., Musatkina S.M., translation from English. Moscow: Tekhnosfera Publisher; 2016. 944 p.

20. Loginova MA, Trofimova NP, Paramonov IV, Trofimova NP, Paramonov IV. Analysis of the frequency of detecting ambiguities of loci during HLA typing using the SSO technology. *Clinical laboratory diagnostics*. 2012;4:29–32. (In Russ.)

21. Madden K, Chabot-Richards D. HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Arch*. 2019;474(2):139–147. DOI: 10.1007/s00428-018-2501-3

22. Cargou M, Ralazamahaleo M, Blouin L, et al. Improvement in HLA-C typing by a new sequence-specific oligonucleotides kit. *HLA*. 2020;96(3):323–328. DOI: 10.1111/tan.13986

23. *PROTRANS version RU03 S4-S1: user manual*. Protrans medizinische diagnostische Produkte; 2015. 36 p.

24. Kaur N, Pinelli D, Kransdorf EP, et al. A blueprint for electronic utilization of ambiguous molecular HLA typing data in organ allocation systems and virtual crossmatch. *Hum Immunol*. 2020;81(1–3):65–72. DOI: 10.1016/j.humimm.2020.01.007

25. Barkhatov IM, Predeus AV, Chukhlov AB. Sequencing of a new generation and its application in oncohematology. *Oncohematology*. 2016;11(4):56–63. (In Russ.)

26. Illumina. *Nextera XT Library Prep: Tips and Troubleshooting*. Available at: <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/technotes/nextera-xt-troubleshooting-technical-note.pdf> (accessed 01.05.2021).

27. Rebrikov DV, ed. *NGS high throughput sequencing*. Moscow: Binom Publisher; 2014. 231 p. (In Russ.)

28. Gross AM, Guerrieri RA. HLA DQA1 and Polymarker validations for forensic casework: standard specimens, reproducibility, and mixed specimens. *J Forensic Sci*. 1996;41(6):1022–1026. DOI: 10.1520/JFS14041J

29. Kubo S, Fujita Y, Yoshida Y, et al. Personal identification from skeletal remain by D1S80, HLA DQA1, TH01 and polymarker analysis. *J Med Invest*. 2002;49(1–2):83–86.

30. Harrington CS, Dunaiski V, Williams KE, Fowler C. HLA DQA typing of forensic specimens by amplification restriction fragment polymorphism (ARFP) analysis. *J. Forensic Sci*. 1991;51(1):147–157.

31. Wang Y, Xiao J, Yang S, Zhang X. Second harmonic generation spectroscopy on two-dimensional materials. *Optical Materials Express*. 2019;9(3):1136–1149. DOI: 10.1364/OME.9.001136

32. Chemeris DA, Sagitov AM, Aminev FG, et al. Evolution of approaches to DNA identification of a person. *Biomics*. 2018;10(1):85–140. (In Russ.)

33. Bowes J, Thyberg J, Dahlstrom O, et al. Comprehensive assessment of rheumatoid arthritis susceptibility loci in a large psoriatic arthritis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1350–1354. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200802

34. Nakka P, Raphael BJ, Ramachandran S. Gene and network analysis of common variants reveals novel associations in multiple complex diseases. *Genetics*. 2016;204:783–798.

35. Edgerly CH, Weimer ET. The Past, Present, and Future of HLA Typing in Transplantation. *Methods Mol Biol*. 2018;1802:1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-8546-3\_1

36. Technical Manual. *American Association of blood banks*: 13th edition. Bethesda, Maryland; 2001:114–125.

37. Dimo-Simonin N, Brandt- Casadevall C. Evaluation and usefulness of reverse dot blot DNA PolyMarker typing in forensic case work. *J Forensic Sci*. 1996;81(1):61–72.

38. Argani H. Anti-HLA Antibody: the role of epitopes in organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2019;17:38–42. DOI: 10.6002/ect. MESOT2018. L41

39. Duke JL, Mosbrugger TL, Ferriola D, et al. Resolving MiSeq-generated ambiguities in HLA-DPB1 typing by using the Oxford Nanopore technology. *J Mol Diagn*. 2019;21(5):852–861. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.04.009

40. De Santis D, Truong L, Martinez P, et al. Rapid high resolution HLA genotyping by MinION Oxford nanopore sequencing for deceased donor organ allocation. *HLA*. 2020;96(2):141–162. DOI: 10.1111/tan.13901

## ОБ АВТОРАХ

\*Светлана Николаевна Колюбаева, докт. биол. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; Author ID: 759158; e-mail: ksnwma@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\*Svetlana N. Kolyubaeva, D.Sc. (Biology); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <https://0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; Author ID: 759158; e-mail: ksnwma@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Лилия Анатольевна Мякошина;**

ORCID: [https://0000-0002-2498-6201](https://orcid.org/0000-0002-2498-6201); eLibrary SPIN: 4221-2997;  
Author ID: 992455; e-mail: lmyakoshina@yandex.ru

**Марина Ивановна Елисеева;**

ORCID: [https://0000-0001-7731-7661](https://orcid.org/0000-0001-7731-7661); eLibrary SPIN: 9616-2169;  
Author ID: 878867; Researcher ID: L-3769-2016;  
e-mail: eliceewa@yandex.ru

**Руслан Иванович Глушаков, докт. мед. наук;**

ORCID: [https://0000-0002-0161-5977](https://orcid.org/0000-0002-0161-5977); eLibrary SPIN: 6860-8990;  
Author ID: 621995; e-mail: Glushakovruslan@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Liliya A. Myakoshina;**

ORCID: [https://0000-0002-2498-6201](https://orcid.org/0000-0002-2498-6201); eLibrary SPIN: 4221-2997;  
Author ID: 992455; e-mail: lmyakoshina@yandex.ru

**Marina I. Eliseeva;**

ORCID: [https://0000-0001-7731-7661](https://orcid.org/0000-0001-7731-7661); eLibrary SPIN: 9616-2169;  
Author ID: 878867; Researcher ID: L-3769-2016;  
e-mail: eliceewa@yandex.ru

**Ruslan I. Glushakov, M.D., D.Sc. (Medicine);**

ORCID: [https://0000-0002-0161-5977](https://orcid.org/0000-0002-0161-5977); eLibrary SPIN: 6860-8990;  
Author ID: 621995; e-mail: Glushakovruslan@gmail.com

Обзорная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

## Механизмы действия прямых оральных антикоагулянтов

© А.А. Кокорина, М.О. Соколова, П.А. Слизов

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

В статье представлена краткая характеристика препаратов класса прямых оральных антикоагулянтов. Рассматриваются механизмы терапевтического воздействия и пути выведения из организма препаратов-ингибиторов факторов свертывания крови Ха и IIa. Показано, что все они характеризуются высокой селективностью к активным центрам молекул-мишеней, успешно воздействуют на каскад коагуляции и обладают быстрым терапевтическим эффектом. Сравнительный анализ препаратов данного класса показал, что ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан (ингибиторы FXa) и дабигатран (ингибитор фактора IIa) не имеют существенных преимуществ друг перед другом по механизму и скорости воздействия при рассмотрении вне конкретных клинических случаев. Решение о назначении каждого из препаратов требует учета факторов риска для пациента, таких как возраст, наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Приводится сравнение основных характеристик прямых оральных антикоагулянтов и антикоагулянта непрямого действия варфарина. Показано, что в первую очередь преимущество первых связано с незамедлительным фармакологическим ответом. В статье описаны наиболее частые осложнения антикоагулянтной терапии, а также механизмы воздействия специфических и универсальных антидотов, показанных к применению у пациентов с опасным для жизни кровотечением или нуждающихся в срочной операции на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов. Однако подобные нейтрализующие агенты пока не нашли широкого применения, что связано с их высокой стоимостью и малой доступностью. Тем не менее, появление на рынке антикоагулянтов прямого действия несомненно привело к значительному прогрессу в области терапии тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний (1 табл., библи.: 28 ист.).

**Ключевые слова:** андексанет альфа; антикоагулянтная терапия; апиксабан; арипазин; бетриксабан; дабигатран; желудочно-кишечные кровотечения; идаруцизумаб; НОАК; ривароксабан; эдоксабан.

### Как цитировать:

Кокорина А.А., Соколова М.О., Слизов П.А. Механизмы действия прямых оральных антикоагулянтов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

## Mechanisms of action of new oral coagulants

© Arina A. Kokorina, Margarita O. Sokolova, Pavel A. Slizhov

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

The article provides a brief description of drugs in the class of direct oral anticoagulants. The mechanisms of the therapeutic effect and the ways of excretion of drugs-inhibitors of blood coagulation factors Xa and IIa are considered. It was shown that all of them are characterized by high selectivity to the active centers of target molecules, successfully affect the coagulation cascade and have a quick therapeutic effect. A comparative analysis of drugs of the class of direct oral anticoagulants showed that rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban (inhibitors of FXa) and dabigatran (inhibitor of factor IIa) do not have significant advantages over each other in terms of mechanism and speed of action. A comparison of the main characteristics of direct oral anticoagulants and the indirect anticoagulant warfarin is presented. It is shown that, first of all, the advantage of the former is associated with an immediate pharmacological response. The decision to prescribe this drug requires consideration of risk factors for the patient, such as age, the presence of chronic diseases of the gastrointestinal tract, liver and kidneys. The article presents the most frequent complications of anticoagulant therapy, as well as the mechanisms of action of specific and universal antidotes indicated for use in patients with life-threatening bleeding or in need of urgent surgery when using direct oral anticoagulants. However, such neutralizing agents have not yet found widespread use due to their high cost and low availability. Nevertheless, the emergence of direct anticoagulants on the market has undoubtedly led to significant progress in the treatment of thrombotic and cardiovascular diseases (1 table, bibliography: 28 refs).

**Keywords:** andexanet alpha; anticoagulant therapy; apixaban; aripazine; betrixaban; dabigatran; DOACs; edoxaban; gastrointestinal bleeding; idarucizumab; rivaroxaban.

### To cite this article:

Kokorina AA, Sokolova MO, Slizhov PA. Mechanisms of action of new oral coagulants. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Received: 10.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Появление оральных антикоагулянтов прямого действия открыло новую эру в лечении тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы витамина К, такие как варфарин, характеризуются замедленным началом действия, узким терапевтическим окном и необходимостью в постоянном мониторинге системы гемостаза. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) представляются более безопасными в связи с фармакологическими преимуществами, такими как быстрое развитие терапевтического эффекта, предсказуемый антикоагулянтный эффект, минимальная фармакокинетическая и фармакодинамическая вариабельность среди различных групп пациентов [1]. В зависимости от молекулы-мишени среди ПОАК выделяют ингибиторы фактора (Fxa) и фактора IIa (тромбина).

### Ингибиторы Fxa

Активированный фактор свертывания крови X (фактор Стюарта–Прауэр, Fxa) является подходящей мишенью для препаратов антикоагулянтной терапии. Его функция начинается с того, что от центра молекулы фактора X протеолитически отщепляется основной трипептид Arg140–Lys141–Arg142, а также расщепляется связь Arg194–Ile195, что приводит к генерации его активной формы Fxa. После активации Fxa связывается с фактором свертывания V на фосфолипидной поверхности клеточной мембраны тромбоцитов, образуя комплекс протромбиназы, который в присутствии ионов Ca<sup>2+</sup> катализирует превращение протромбина в тромбин. Таким образом, ингибирование Fxa опосредованно ограничивает процесс образования фибринового сгустка.

ПОАК, ингибирующие Fxa, представляют собой малые молекулы, которые быстро и обратимо связываются с активным сайтом Fxa, что даже отмечается в их названии (наименованием «xabans» буквально обозначают препараты, блокирующие Xa), демонстрируя высокую селективность по сравнению с другими сериновыми протеазами, включая прочие ферменты системы крови и пищеварения [2]. Активный сайт Fxa состоит из 4 карманов (S1–S4), которые важны для селективного связывания с лигандом. Ингибирование Fxa ПОАК опосредовано связыванием препаратов с сайтами S1 и/или S4, что препятствует его функционированию в системе свертывания крови.

Ривароксабан (Xarelto®; Bayer Pharma AG, Германия) представляет собой селективный прямой ингибитор Fxa с молекулярной массой 436 г/моль. Он ингибирует свободный Fxa, а также связанный с тромбином и находящийся в составе протромбиназы. Абсолютная биодоступность ривароксабана при пероральном приеме относительно высока (80–100 %) и в случае приема 10 мг не зависит от приема пищи, однако при приеме натощак дозы 20 мг биодоступность ривароксабана снижается до 66 %. Препарат имеет низкое или умеренное сродство к периферическим тканям и связывается с белками плазмы на 92–95 %.

Период полувыведения составляет 5–9 ч у молодых и 11–13 ч у пожилых пациентов, что преимущественно связано со снижением функции почек с возрастом. Общий клиренс при этом составляет порядка 10 л/ч [3].

При приеме внутрь 36 % дозы ривароксабана выводится в неизменном виде с мочой при помощи переносчиков — белка BCRP (breast cancer resistance protein) и Р-гликопротеина (Pgp) [4]. Две трети вещества метаболизируется, в том числе ферментами системы цитохрома P450 (CYP) — CYP3A4/5 и CYP2J2 — около 18 и 14 % соответственно. Не связанный с CYP гидролиз амидных связей составляет 14 % от общего элиминирования ривароксабана. Метаболиты при этом выводятся почками и гепатобилиарной системой [3].

Ривароксабан был первым препаратом, нацеленным на ингибирование Fxa при пероральном пути доставки, в связи с чем в настоящее время его эффект наиболее изучен.

Апиксабан (Eliquis®; Bristol-Myers Squibb, Pfizer Inc., США) представляет собой низкомолекулярный селективный ингибитор Fxa с молекулярной массой 459,5 г/моль, который ингибирует как свободный, так и связанный с тромбином Fxa, а также активность протромбиназы. Апиксабан имеет более чем 30 000-кратную селективность к Fxa по сравнению с другими протеазами свертывания крови человека и структурно родственными ферментами, участвующими в пищеварении и фибринолизе [5].

Максимальная концентрация апиксабана в плазме крови достигается через 3–4 ч после перорального приема. Абсорбция апиксабана, по-видимому, происходит главным образом в тонкой кишке и постепенно снижается в дистальных отделах. При приеме внутрь доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50 % вне зависимости от приема пищи. При этом связывание апиксабана с белками плазмы *in vitro* у человека составляет около 87 %, а общий клиренс — 3,3 л/ч. Период полувыведения составляет около 12 ч, при этом с мочой удаляется порядка 24,5 % дозы 20 мг, основной же механизм удаления — прямая кишечная экскреция. Метаболизм происходит через ферменты цитохрома P450, в особенности CYP3A4/5, а также с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [6].

Другой препарат данной группы — эдоксабан — был разработан японской фармацевтической компанией Daiichi-Sankyo Inc. под коммерческим названием Lixiana®. У пациентов эдоксабан демонстрировал предсказуемые линейные фармакокинетические параметры и предсказуемую степень антикоагуляции в дозах до 120 мг. При пероральном приеме эдоксабан имеет биодоступность от 50 до 62 %, при этом пиковые концентрации в плазме наблюдаются через 1–2 ч. Значимого влияния приема пищи на фармакокинетику при однократной дозе 60 мг не наблюдается. Связывание с белками плазмы колеблется от 40 до 59 % и относительно постоянно в течение 12 ч. Обычный период полувыведения из плазмы составляет от 8 до 10 ч [7].

Эдоксабан практически не метаболизируется ферментной системой цитохрома P450, что приводит к минимальному лекарственному взаимодействию. Однако на него влияют препараты, которые ингибируют транспортный белок Pgp, который транспортирует эдоксабан обратно в кишечник. Эдоксабан в первую очередь выводится почками (35–50 %) [8].

Эдоксабан, по-видимому, является альтернативным вариантом терапии, но не имеет явных преимуществ перед другими препаратами данного класса [7].

Бетриксабан (Bevuxha®; *Portola Pharmaceuticals Inc.*, США) — первый пероральный ингибитор фактора Ха, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, госпитализированных по поводу острого заболевания, которые подвержены риску тромбоэмболических осложнений [9].

Являясь ингибитором Ха, он схож с другими подобными веществами, однако имеет некоторые отличные от них свойства (таблица). Период полувыведения бетриксабана составляет 19–27 ч, что больше, чем у остальных препаратов этого класса. Бетриксабан имеет быстрое начало действия: максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема. Его биодоступность около 34–35 % при пероральном приеме 80 мг, но снижается при приеме жирной пищи [9, 10]. Связывание препарата с белками крови составляет около 60 %, что ниже данного значения у других ингибиторов Fxа [9].

Как и в случае эдоксабана, терапевтическая дозировка бетриксабана не зависит от приема ингибиторов или индукторов цитохрома P450, поскольку препарат не подвергается интенсивному метаболизму в печени [11]. При этом бетриксабан является субстратом Pgp, следовательно, может приводить к изменению эффекта терапии при применении индукторов или ингибиторов этого белка [9]. Около 85 % вещества выводится через кишечник в гепатобилиарную систему, что делает препарат небезопасным для пациентов с печеночной недостаточностью. С другой стороны, для бетриксабана характерен низкий почечный клиренс (11 %), что позволяет принимать его при почечной недостаточности.

Таким образом, бетриксабан является наиболее безопасным из существующих ПОАК для пациентов с заболеваниями почек, тем не менее Европейским агентством лекарственных средств он не был рекомендован для использования в клинической практике [12].

## Ингибитор Iia

Препаратом, ингибирующим фактор свертывания IIa, является дабигатрана этексилат (*Pradaxa®; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.Kg*), который поступает в организм в качестве пролекарства и полностью гидролизуется до активной формы — дабигатрана — неспецифическими эстеразами в кишечнике, печени и плазме

крови. Дабигатран характеризуется быстрым всасыванием с абсолютной биодоступностью 7 % [13]. Данное вещество было отобрано среди синтезированных структурных аналогов известного ингибитора тромбина на основе данных рентгенографических исследований образованного им комплекса с бычьим тромбином [14]. Как и все ПОАК, он воздействует на каскад коагуляции, блокируя только один фактор свертывания и являясь при этом прямым ингибитором фактора IIa (тромбина) [15]. На территории Российской Федерации препарат одобрен для лечения больных с острыми эпизодами венозных тромбоэмболических осложнений [15]. Активная форма препарата представляет собой липофильную молекулу с молекулярной массой 471 г/моль и оказывает свое действие путем связывания непосредственно с каталитическим центром тромбина с высоким сродством. Подавление тромбина предотвращает превращение фибриногена в фибрин, что в конечном итоге приводит к ингибированию процесса образования кровяного сгустка [16].

Тромбин играет центральную роль в системе гемостаза. Он активирует факторы свертывания V, VIII и XI, переводит растворимый фибриноген в фибрин, стимулирует тромбоциты и стабилизирует фибриновый сгусток за счет активации фактора XIII. Дабигатран селективно ингибирует активный центр тромбина, но сохраняет частичную обратимость коагуляции, быстро отделяясь от места своего действия и оставляя в сыворотке небольшое количество ферментативно активного тромбина, который остается потенциально доступным для свертывания крови [17, 18].

Низкая биодоступность дабигатрана связана с лекарственными взаимодействиями вещества. Так, форма пролекарства действует как субстрат для Pgp, обнаруживаемого в цитоплазматических мембранах клеток печени, поджелудочной железы, почек, тощей и толстой кишок, тем самым ограничивая потенциальную возможность всасывания лекарства [13]. Увеличение уровня дабигатрана в плазме может явиться результатом присутствия прочих вводимых пациенту лекарств, вызывая уменьшение оттока дабигатрана обратно в просвет кишечника [13]. К тому же около 35 % дабигатрана связывается с белками плазмы независимо от его концентрации в ней [19, 13].

Для раскрытия механизмов действия дабигатрана в организме необходимо учитывать также пути выведения препарата. Пик концентрации антикоагулянта в плазме достигается в течение 2–3 ч после приема внутрь, а период полувыведения составляет около 12–17 ч [18]. Средний конечный период полувыведения дабигатрана у здоровых добровольцев составлял около 9 ч, у здоровых добровольцев старшего возраста период полувыведения составлял 12–16 ч, что более типично для пациентов, нуждающихся в назначении препарата [13]. Дабигатран частично метаболизируется в печени, где подвергается глюкуронизации (<10 %), лишь небольшое количество (6 %) выводится через желчевыводящие пути [16]. Путь выведения этого препарата преимущественно почечный.

**Таблица.** Сравнение основных характеристик пероральных антикоагулянтов

| Характеристики                    | Ривароксабан            | Апиксабан       | Эдоксабан     | Бетриксабан   | Дабигатран                   | Варфарин                                  |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------|---------------|------------------------------|---|
| Механизм действия                 | Ингибитор FXa           | Ингибитор FXa   | Ингибитор FXa | Ингибитор FXa | Ингибитор IIa                | Антагонист витамина К                     |
| Абсолютная биодоступность         | 80–100 %                | 50 %            | 50–62 %       | 34–35 %       | 7 %                          | 100 %                                     |
| Максимальная концентрация в крови | 2–4 ч                   | 3–4 ч           | 1–2 ч         | 3–4 ч         | 2–3 ч                        | 1 ч, фармакологический эффект — 48 ч      |
| Связывание с белками плазмы       | 92–95 %                 | 87 %            | 40–59 %       | 60 %          | 35 %                         | 99 %                                      |
| Период полувыведения              | 5–13 ч                  | 12 ч            | 8–10 ч        | 19–27 ч       | 12–17 ч                      | 40 ч                                      |
| Прямая почечная экскреция         | 36 %                    | 24,5 %          | 35–50 %       | 11 %          | 80–85 %                      | Не выводится напрямую почками             |
| Молекулы-транспортеры             | P-гр, BCRP              | P-гр, BCRP      | P-гр          | P-гр          | P-гр (дабигатрана этексилат) | Альфа-1-кислый гликопротеин               |
| Метаболизм                        | 64 % (CYP3A4/5, CYP2J2) | 25 % (CYP3A4/5) | <10 %         | <1 %          | <10 %                        | Преимущественно метаболизируется (CYP2C9) |

Примерно 80–85 % дабигатрана выводится почками путем клубочковой фильтрации (почечный клиренс 90 мл/мин) с незначительным вкладом канальцевой секреции или абсорбции. В моче определяется в основном неизмененный дабигатран и небольшое количество глюкуронидов дабигатрана [13].

Таким образом существующие в настоящее время ПОАК имеют преимущества перед варфарином, что в первую очередь связано с незамедлительным фармакологическим ответом (таблица).

### Нежелательные эффекты ПОАК

Результаты нескольких многоцентровых рандомизированных исследований безопасности и эффективности применения ПОАК свидетельствуют, что эффективность данных препаратов по сравнению со стандартной терапией венозных тромбозомболических осложнений является сопоставимой, при этом ПОАК являются более безопасными лекарственными препаратами при лечении этих осложнений [20]. Показано, что прием ПОАК коррелирует с меньшим процентом кровотечений, чем при использовании варфарина [16].

Важно отметить, что выведение из организма ПОАК во многом связано с переносчиком Pgp, что приводит к необходимости контроля дозировок при приеме пациентом таких препаратов, как верапамил, хинидин и других ингибиторов или индукторов Pgp [21]. Также требуется особый контроль за дозировками при одновременном приеме с ПОАК препаратов, оказывающих влияние на уровень цитохромов P450.

Тем не менее в ряде случаев ПОАК могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции, среди которых одной из наиболее частых является желудочно-кишечное кровотечение [22]. Это осложнение ежегодно развивается у 2–3 % больных, принимающих ПОАК. Источники кровотечения могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [22]. Также сообщается о небольшом проценте осложнений, таких как острые интерстициальные нефриты, индуцированные ПОАК, острый гепатит и гиперкалиемия [23].

### Специфические антитоды ПОАК

Несмотря на то что введение пероральных антикоагулянтов прямого действия открыло новую страницу в лечении тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде клинических ситуаций, таких как тяжелое или некупируемое кровотечение, травмы, потребность в экстренном хирургическом вмешательстве, возникает необходимость быстрого полного и безопасного прекращения их действия [20, 24]. В настоящее время разрабатываются и проходят испытания для клинического использования специфические антитоды для данных препаратов. Антитодная терапия включает две типовые стратегии действия препаратов — сорбенты и моноклональные антитела [25]. Для прекращения действия пероральных антикоагулянтов за рубежом в течение последних 5 лет были одобрены идаруцизумаб для прекращения действия дабигатрана и андексанет альфа для прекращения действия ривароксабана и апиксабана. Кроме того, цирапарантаг или арипазин (PER977), потенциальный «универсальный»

реверсивный агент, в настоящее время находится в стадии клинической разработки [16]. Идаруцизумаб (aDabi-Fab) был одобрен на территории РФ в 2018 г. [20].

Первым одобренным специфическим антидотом стал идаруцизумаб, — препарат, показанный для прекращения действия дабигатрана у пациентов с опасным для жизни кровотечением или нуждающихся в срочной операции [26]. Идаруцизумаб представляет собой антитело, специфичное к дабигатрану и связывающееся с ним способом, структурно сходным с образованием комплекса дабигатран–тромбин [16]. Нейтрализация действия антикоагулянта при инфузии препарата достигается в течение 1 мин, однако в ходе его применения может наблюдаться насыщение антител, что приводит к необходимости повторного введения идаруцизумаба [27]. К тому же показано, что антикоагулянт способен перемещаться из внесосудистого компартмента в плазму в ответ на изменение градиента концентрации, возникающего после введения идаруцизумаба [28]. Исследования агрегации тромбоцитов показали, что этот препарат не влияет на тесты коагуляции, не увеличивает образование тромбина и не снижает агрегацию тромбоцитов, серьезные побочные эффекты при использовании препарата отсутствуют [16].

Специфическим препаратом, прекращающим действие ингибиторов Ха-фактора, является андексанет альфа. Он представляет собой рекомбинантный белок, нейтрализующий эффекты аписабана, ривароксабана и эдоксабана. Андексанет альфа — это генетически модифицированный FXa, действующий как приманка для связывания ингибиторов FXa, а также низкомолекулярных гепаринов. Он не имеет активного центра и поэтому каталитически неактивен, а также связывающегося с мембраной Gla-домена и потому не может собираться в протромбиназный комплекс [28].

Цирапарантаг, также известный как арипазин или PER977, представляет собой небольшую катионную синтетическую молекулу, которая исследуется в настоящее время как потенциальное «универсальное противоядие» от различных антикоагулянтов. Хотя точный фармакологический механизм действия цирапарантага неясен, известно, что он связывается с различными антикоагулянтными препаратами через нековалентную связь, в конечном итоге нейтрализуя их эффект [16]. Исследованиями была продемонстрирована способность PER977 связываться с нефракционированным гепарином, прямыми ингибиторами тромбина и прямыми ингибиторами фактора Ха через зарядовые взаимодействия и водородные связи. Цирапарантаг препятствует реакциям антикоагулянтов с факторами свертывания крови или другими белками, участвующими в каскаде свертывания крови [16].

Широкая доступность нейтрализующих агентов для пероральных антикоагулянтов позволит более эффективно использовать преимущества вторых для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. Однако стоит отдельно отметить ограничения, касающиеся

аспектов их практического применения. Во-первых, стоимость антидотов достаточно высока. Например, в случае андексанет альфа она составляет \$58 000 (800 мг болюса + 960 мг инфузии, \$3300), в случае идаруцизумаба стоимость разовой дозы препарата — \$3880 [23]. Во-вторых, сложность схем введения некоторых антидотов и необходимость повторных доз введения препарата создают дополнительные трудности их широкому применению [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как на территории РФ, так и за рубежом ПОАК все чаще используются из-за их хорошей переносимости, предсказуемой фармакокинетики и отсутствия необходимости мониторинга скорости свертывания крови. Все препараты этого класса имеют специфические характеристики действия и различия в степени биодоступности активного вещества. Тем не менее все они успешно воздействуют на каскад коагуляции и обладают быстрым терапевтическим эффектом.

Сравнительный анализ препаратов класса ПОАК показал, что такие препараты, как ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан (ингибиторы фактора FXa) и дабигатран (ингибитор фактора IIa) не имеют существенных преимуществ друг перед другом по механизму и скорости воздействия при рассмотрении вне конкретных клинических случаев. Решение о назначении ПОАК требует учета факторов риска для пациента, таких как возраст, наличие хронических заболеваний ЖКТ, печени и почек.

В результате проведенного анализа литературных источников также было установлено, что применение ПОАК связано с риском возникновения обширных кровотечений и осложнений, связанных с путями выведения препарата из организма (2–3 %). Разработанные к настоящему времени антидоты позволяют быстро восстановить нормальные коагулологические показатели плазмы, а значит, доступность нейтрализующих агентов для пероральных антикоагулянтов в клинической практике позволит использовать их преимущества для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что вопросы, связанные с применением ПОАК, вызывают значительный интерес, который будет возрастать в связи с постоянным расширением использования этого класса антикоагулянтов, будет расти.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists // *Clin. Pharmacokinet.* 2013. Vol. 52, No. 2. P. 69–82. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
2. Bhanwra S., Ahluwalia K. The new factor Xa inhibitor: Apixaban // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014. Vol. 5, No. 1. P. 12–14. DOI: 10.4103/0976-500X.124409
3. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions // *Curr. Drug. Metab.* 2017. Vol. 18, No. 7. P. 636–642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443
4. Gnoth M.J., Buetehorn U., Muenster U., Schwarz T., Sandmann S. *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 338, No. 1. P. 372–380. DOI: 10.1124/jpet.111.180240
5. Wong P.C., Pinto D.J., Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011. Vol. 31, No. 4. P. 478–492. DOI: 10.1007/s11239-011-0551-3
6. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review // *Clin. Pharmacokinet.* 2019. Vol. 58, No. 10. P. 1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z
7. Minor C., Tellor K.B., Armbruster A.L. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor // *Ann. Pharmacother.* 2015. Vol. 49, No. 7. P. 843–850. DOI: 10.1177/1060028015579426
8. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50, No. 7. P. 743–753. DOI: 10.1177/0091270009351883
9. Lekura J., Kalus J.S. Overview of betrixaban and its role in clinical practice // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2018. Vol. 75, No. 15. P. 1095–1102. DOI: 10.2146/ajhp170785
10. Huisman M.V., Klok F.A. Pharmacological properties of betrixaban // *Eur. Heart J. Suppl.* 2018. No. 20 (Suppl E). P. E12–E15. DOI: 10.1093/eurheartj/suy016
11. Baker D.E. Formulary Drug Review: Betrixaban // *Hosp. Pharm.* 2018. Vol. 53, No. 1. P. 29–37. DOI: 10.1177/0018578717739397
12. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2019. Vol. 44, No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
13. Knauf F., Chaknos M., Perazella M.A. Dabigatran and Kidney Disease: A Bad Combination // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8, No. 9. P. 1591–1597.
14. van Ryn J., Goss A., Huel N., et al. The discovery of dabigatran etexilate // *Front. Pharmacol.* 2013. No. 4. P. 12. DOI: 10.3389/fphar.2013.00012
15. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозмболических осложнений // *Атеротромбоз.* 2014. № 1. С. 50–58.
16. Kustos S.A., Fasinu P.S. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents – An Update // *Medicines (Basel).* 2019. Vol. 6, No. 4. P. 103. DOI: 10.3390/medicines6040103
17. Laroia S.T., Morales S., Laroia A.T. Beyond warfarin: The advent of new oral anticoagulants // *Indian J. Radiol. Imaging.* 2015. Vol. 25, No. 4. P. 375–379.
18. Мельник А.А. Новое поколение прямых оральных антикоагулянтов – (дабигатран и ривароксабан) и их лабораторный контроль // *Лабораторна діагностика.* 2017. № 1 (79). С. 15–25.
19. Masotti L., Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics // *The New Oral Anticoagulants in the Internal Medicine Clinical Practice.* 2013. Vol. 7, No. 8. P. 1–7.
20. Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С. Антидоты прямых оральных антикоагулянтов // *Лекарственный вестник.* 2020. № 3 (79). С. 23–28.
21. Явелов И.С. Прямой пероральный антикоагулянт эдоксабан у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты прямого сравнения с варфарином // *Кардиология.* 2020. Т. 60, № 8. С. 124–129. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1244
22. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
23. Lin S., Wang Y., Zhang L., Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. No. 13. P. 1527–1533.
24. Fareed J., Siddiqui F., Ramacciotti E., Tafur A. Antidotes for the new oral anticoagulant drugs! // *Vascular Investigation and Therapy.* 2019. Vol. 2, No. 3. P. 78–81.
25. Honore P.M., David C., Attou R., et al. New alternative to antidotes for novel oral anticoagulants and ticagrelor in the case of severe bleeding // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24, No. 1. P. 48. DOI: 10.1186/s13054-020-2760-7
26. Thammatinno V. Specific antidotes for direct oral anticoagulants // *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences.* 2021. Vol. 16, No. 2. P. 61–70. DOI: 10.14456/tbps.2021.16
27. Siegal D.M., Connolly S.J. Idarucizumab for Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeds // *Circulation.* 2019. Vol. 139, No. 6. P. 757–759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038460
28. Godier A., Martin A.C. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? // *Circulation.* 2019. Vol. 140, No. 18. P. 1445–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041687

## REFERENCES

1. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(2):69–82. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
2. Bhanwra S, Ahluwalia K. The new factor Xa inhibitor: Apixaban. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(1):12–14. DOI: 10.4103/0976-500X.124409
3. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636–642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443
4. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteris-

- tics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372–380. DOI: 10.1124/jpet.111.180240
5. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):478–492. DOI: 10.1007/s11239-011-0551-3
  6. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z
  7. Minor C, Tellor KB, Armbruster AL. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):843–850. DOI: 10.1177/1060028015579426
  8. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(7):743–753. DOI: 10.1177/0091270009351883
  9. Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(15):1095–1102. DOI: 10.2146/ajhp170785
  10. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl.* 2018;20(Suppl E): E12–E15. DOI: 10.1093/eurheartj/suy016
  11. Baker DE. Formulary Drug Review: Betrixaban. *Hosp Pharm.* 2018;53(1):29–37. DOI: 10.1177/0018578717739397
  12. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
  13. Knauf F, Chaknos M, Perazella MA. Dabigatran and Kidney Disease: A Bad Combination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9): 1591–1597.
  14. van Ryn J, Goss A, Huel N, et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Front Pharmacol.* 2013;4:12. DOI: 10.3389/fphar.2013.00012
  15. Vorob'eva NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate – a new oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz.* 2014; 1: 50–58. (In Russ.)
  16. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents – An Update. *Medicines (Basel).* 2019;6(4):103. DOI: 10.3390/medicines6040103
  17. Laroia ST, Morales S, Laroia AT. Beyond warfarin: The advent of new oral anticoagulants. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(4):375–379.
  18. Mel'nik AA. New generation of direct oral anticoagulants – (dabigatran and rivaroxaban) and their laboratory control. *Laboratorna diagnostika.* 2017;1(79): 5–25. (In Russ.)
  19. Masotti L, Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *The New Oral Anticoagulants in the Internal Medicine Clinical Practice.* 2013;7(8):1–7.
  20. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko VS, Gerasimenko AS. Antidotes for direct oral anticoagulants. *Lekarstvenny vestnik.* 2020;3(79):23–28. (In Russ.)
  21. Yavelov IS. Direct oral anticoagulant edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: direct comparison with warfarin. *Cardiology.* 2020;60(8):124–129. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1244
  22. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Scientific and practical rheumatology.* 2017;55(6):675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
  23. Lin S, Wang Y, Zhang L, Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1527–1533.
  24. Fareed J, Siddiqui F, Ramacciotti E, Tafur A. Antidotes for the new oral anticoagulant drugs! *Vascular Investigation and Therapy.* 2019;2(3):78–81.
  25. Honore PM, David C, Attou R, et al. New alternative to antidotes for novel oral anticoagulants and ticagrelor in the case of severe bleeding. *Crit Care.* 2020;24(1):48. DOI: 10.1186/s13054-020-2760-7
  26. Thammatinno V. Specific antidotes for direct oral anticoagulants. *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences.* 2021;16(2):61–70. DOI: 10.14456/tbps.2021.16
  27. Siegal DM, Connolly SJ. Idarucizumab for Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeds. *Circulation.* 2019;139(6):757–759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038460
  28. Godier A, Martin AC. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? *Circulation.* 2019;140(18):1445–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041687

## ОБ АВТОРАХ

### \*Арина Александровна Кокорина;

адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6783-3088>; eLibrary SPIN: 9371-3658; Author ID: 989522; e-mail: arina.alexandrovna.bio@gmail.com

### Маргарита Олеговна Соколова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>; eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305; e-mail: sokolova.rita@gmail.com

### Павел Алексеевич Слизов;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\*Arina A. Kokorina; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6783-3088>; eLibrary SPIN: 9371-3658; Author ID: 989522; e-mail: arina.alexandrovna.bio@gmail.com

### Margarita O. Sokolova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>; eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305; e-mail: sokolova.rita@gmail.com

### Pavel A. Slizhov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83028>

## Клинический случай эозинофильного гранулематозного полиангиита, дебютировавший инфарктом миокарда

© Е.В. Крюков<sup>1</sup>, Д.В. Черкашин<sup>1</sup>, С.Л. Гришаев<sup>1</sup>, С.А. Турдалиева<sup>1</sup>, Е.А. Можаровская<sup>2</sup>,  
Н.В. Шарова<sup>1</sup>, О.М. Кудрина<sup>1</sup>, С.Л. Воробьев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлено клиническое наблюдение, свидетельствующее о сложностях диагностического поиска, встречающиеся при установлении диагноза системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, к которым относится редкое заболевание — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросс). Тщательно собранный анамнез, участие специалистов разного профиля, ретроспективный анализ лабораторных и инструментальных данных позволили верифицировать диагноз, назначить адекватную терапию. Цель публикации — обсудить необходимость ранней диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, что может повысить эффективность терапии и улучшить общий прогноз при этом заболевании с учетом современных подходов, основанных на основных положениях международных рекомендаций, которые были подготовлены в 2015 г. с участием ведущих экспертов из Европы, США и Канады и призваны стать основой для выбора персонализированной стратегии терапии пациента. Диагностику эозинофильного гранулематозного полиангиита в ряде случаев затрудняет разнообразие клинической картины, одновременное появление основных симптомов и нарушение стадийности процесса. При дифференциальной диагностике системных васкулитов решающее значение имеют оценка начальных клинических проявлений, тестирование на наличие антител к цитоплазме нейтрофилов, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и диагностическая биопсия пораженных тканей. В гистологическом заключении отмечена картина очагового язвенно-некротического поражения слизистой оболочки носа с признаками васкулита и выраженным эозинофильноклеточным компонентом воспаления. К отличительным особенностям данного случая следует отнести дебют заболевания с развитием инфаркта миокарда и раннее поражение органа слуха в виде кохлеарного неврита, осложнившегося нейросенсорной тугоухостью. Комбинация высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфида, по-прежнему является «золотым» стандартом для лечения тяжелых случаев, но перспективной терапевтической альтернативой представляется использование биологических агентов, таких как ритуксимаб или меполизумаб (4 рис., библиогр.: 23 ист.).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; синдром Чарджа–Стросс; системный васкулит; эозинофилия; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, инфаркт миокарда, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

### Как цитировать:

Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л., Турдалиева С.А., Можаровская Е.А., Шарова Н.В., Кудрина О.М., Воробьев С.Л. Клинический случай эозинофильного гранулематозного полиангиита, дебютировавший инфарктом миокарда // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83028>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83028>

## Clinical case of eosinophilic granulomatous polyangiitis debuted by myocardial infarction

© Evgeniy V. Kryukov<sup>1</sup>, Dmitriy V. Cherkashin<sup>1</sup>, Sergey L. Grishaev<sup>1</sup>, Sayora A. Turdialieva<sup>1</sup>, Elena A. Mozharovskaya<sup>2</sup>, Natal'ya V. Sharova<sup>1</sup>, Ol'ga M. Kudrina<sup>1</sup>, Sergey L. Vorobyov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Clinical rheumatological hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> National center for clinical morphological diagnostics, Saint Petersburg, Russia

The article presents clinical observations demonstrating the difficulties of diagnostic search in establishing the diagnosis of systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, which include a rare disease – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). Carefully collected anamnesis, participation of specialists of different profiles, retrospective analysis of laboratory and instrumental data allowed to verify the diagnosis, to prescribe adequate therapy. The aim of the publication is to discuss the need for early diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, which can improve the effectiveness of therapy and improve the overall prognosis for this disease, taking into account modern approaches based on the main provisions of international recommendations that were prepared in 2015 with the participation of leading experts from Europe, USA and Canada and were called to become the basis for choosing a personalized patient therapy strategy. In some cases, the diagnosis of eosinophilic granulomatous polyangiitis is complicated by the diversity of the clinical picture, the non-simultaneous appearance of the main symptoms and the violation of the stages of the process. In the differential diagnosis of systemic vasculitis, assessment of initial clinical manifestations, testing for the presence of antibodies to the cytoplasm of neutrophils, multispiral computed tomography of the chest organs and diagnostic biopsy of the affected tissues are crucial. In the histological conclusion, a picture of focal ulcerative–necrotic lesions of the nasal mucosa with signs of vasculitis and a pronounced eosinophilic cell component of inflammation was noted. The distinctive features of this case include the onset of the disease with the development of myocardial infarction and early damage to the hearing organ in the form of cochlear neuritis, complicated by sensorineural hypoacusis. The combination of high doses of glucocorticosteroids and cyclophosphamide is still the “gold” standard for the treatment of severe cases, but the use of biological agents such as rituximab or mepolizumab seems to be a promising therapeutic alternative (4 figs, bibliography: 3 refs).

**Keywords:** bronchial asthma; Churg–Strauss syndrome; eosinophilia; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; systemic vasculitis; myocardial infarction; antineutrophil cytoplasmic antibody.

### To cite this article:

Kryukov EV, Cherkashin DV, Grishaev SL, Turdialieva SA, Mozharovskaya EA, Sharova NV, Kudrina OM, Vorobyov SL. Clinical case of eosinophilic granulomatous polyangiitis debuted by myocardial infarction. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):41–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83028>

Received: 09.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный гранулематозный полиангиит (ЭГПА) относится к системным васкулитам с преимущественным поражением сосудов малого и среднего калибра. Заболевание известно с 1951 г. и впервые было описано J. Churg и L. Strauss [1]. Чаще болеют мужчины (1,1 : 1–3 : 1) в возрасте 35–45 лет [2]. В течении ЭГПА обычно выделяют несколько фаз, следующих друг за другом [3]. В начальную, продромальную фазу развиваются аллергический ринит, синусит (с полипозом носа или без него) и бронхиальная астма (БА), которые персистируют в течение нескольких лет. Вторая фаза болезни характеризуется эозинофилией и эозинофильными инфильтратами в различных органах, включая легкие и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Последняя фаза ассоциирована с наличием васкулитов, полиорганных поражений и конституциональных симптомов (лихорадка, снижения массы тела, слабость и утомляемость).

Однако диагностику ЭГПА крайне затрудняют полиморфность клинической картины, одновременное появление основных симптомов и нарушение стадийности процесса.

Ниже представляем клинический случай, демонстрирующий позднюю диагностику атипичного течения ЭГПА.

Больной М., 1953 г. р. (64 года), впервые обратился в клинику военно-морской терапии Военно-медицинской академии в 2007 г. с жалобами на чувство «заложенности» в груди, эпизоды затрудненного дыхания в ночное время или перед пробуждением, малопродуктивный кашель, постоянное нарушение носового дыхания, аносмию, редкие загридинные боли давящего характера с иррадиацией в правое и левое плечо, появляющиеся при ходьбе на расстояние 150–200 м, продолжающиеся в течение нескольких минут, прекращающиеся при снижении нагрузки, потерю в весе (8 кг за 3 года), снижение слуха, ухудшение зрения.

Из анамнеза: в 1987 г. (в возрасте 34 лет) был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ), расцененный как трансмуральный, но к моменту выписки на электрокардиограмме (ЭКГ) оставались признаки мелкоочагового ИМ. Тогда же перенес неврит слухового нерва справа, а через год — двусторонний кохлеарный неврит с развитием стойкой двусторонней сенсоневральной тугоухости. В 1998 г. — повторный Q-инфаркт миокарда в области нижней стенки левого желудочка. В то же время при лабораторных исследованиях определялась эозинофилия крови до 20 %, не имеющая диагностического объяснения.

С 2000 г. пациента беспокоит нарушение носового дыхания, которое расценивалось как аллергический синусит. В это время впервые появляются эпизоды затрудненного дыхания. Выявлена аллергия на пыль, шерсть животных, холодовая реакция. При исследовании уровень иммуноглобулинов E (IgE) составлял 200 МЕ/мл (норма — 1–87 МЕ/мл), эозинофилия крови до 25 %, впервые был

установлен диагноз: БА, смешанная форма (атопическая и инфекционно-зависимая). С 53 лет постоянно ингалирует будесонид 200 мкг/сут и формотерол 12 мкг/сут.

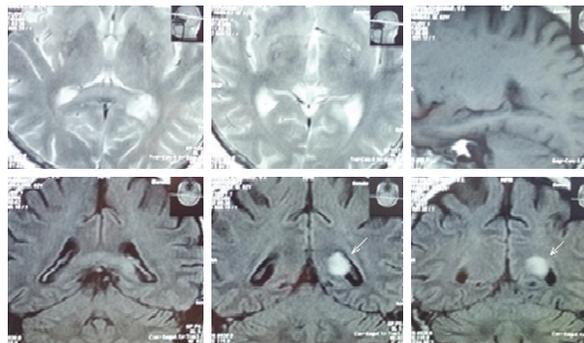
В марте 2006 г. внезапно появились нарушения чувствительности в правой половине лица, тела и конечностей; ухудшение зрения на правый глаз (диагноз офтальмолога: эрозия роговицы, снижение остроты зрения на правый глаз). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) данных за острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) получено не было, однако выявлено глиальное образование размерами 2,3 × 1,5 × 0,8 мм в проекции щипцов мозолистого тела и заднего рога левого бокового желудочка (рис. 1).

С 2013 г. — ежегодные госпитализации в клинику в связи с обострениями БА, для купирования которых требовались короткие курсы парентеральных глюкокортикостероидов (ГКС). В 2014 г. — внегоспитальная пневмония в нижней доле слева при нормальных значениях лейкоцитов и СО<sub>2</sub>, эозинофилия до 12 %, повышение уровня IgE до 252 МЕ/мл. Через 3 года — внегоспитальная пневмония в верхней доле левого легкого. В крови эозинофилия до 25 %, IgE до 535 МЕ/мл.

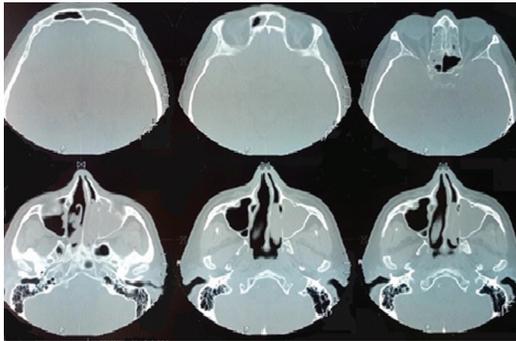
В марте 2016 г. появились жалобы на онемение в левой стопе. Выполнена МРТ головного мозга, при которой паравентрикулярно в правой лобной доле выявлен участок кистозно-глиозных изменений диаметром 30 мм. МР-картина последствий ОНМК в бассейне правой среднечерепной артерии, дисциркуляторной энцефалопатии, расширение субарахноидального пространства.

Из анамнеза жизни. Наследственная предрасположенность к БА отсутствует. Курил в течение 16 лет по 20 сигарет в день, длительное время имел контакт с СВЧ-облучением. Аллергологический анамнез отягощен: признаки бытовой (домашняя пыль) и эпидермальной (шерсть домашних животных) сенсibilизации.

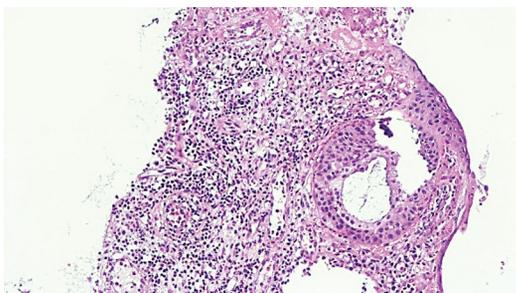
Объективный статус. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычного цвета, чистые. Периферических отеков нет. Пульс 82 в мин, ритмичный. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ритмичные, акцент II тона над аортой, АД 130 и 80 мм рт. ст. Дыхание через нос затруднено. Число дыхательных движений — 17 в мин.



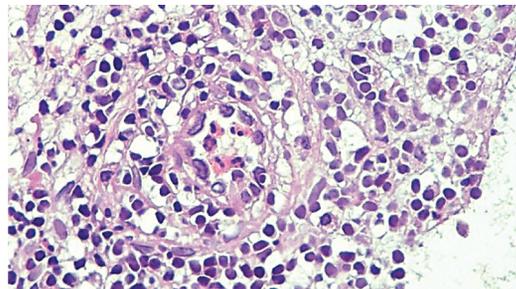
**Рис. 1.** МРТ головного мозга. Выявлено глиальное образование размерами 2,3 × 1,5 × 0,8 мм в проекции щипцов мозолистого тела и заднего рога левого бокового желудочка



**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа. Выявлен левосторонний пансинусит. Пристеночное утолщение слизистой оболочки правой половины лобной пазухи, правой верхнечелюстной и основной пазухи. Носовой цикл нарушен. Искривление носовой перегородки



*a*



*б*

**Рис. 3.** *a* — эрозивно-некротическое поражение слизистой оболочки носа, распространенная плоскоклеточная метаплазия покровного эпителия; *б* — плотная лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистой оболочки носа, продуктивный васкулит с преобладанием эозинофильных лейкоцитов

Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие свистящие и жужжащие хрипы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены.

Ретроспективный анализ лабораторно-инструментальных показателей: с 2000 г. (с 47 лет) — эозинофилия до 25 %, максимальное повышение IgE до 535 МЕ/мл, РФ <30 МЕ/мл.

Антитела к антигенам гельминтов не обнаружены. С 53 лет выявлено повышение уровня холестерина до 6,5 ммоль/л, в связи с чем был назначен прием статинов. В 64 года впервые выполнено исследование на наличие антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), которые не были обнаружены в крови.

На серии ЭКГ в динамике фиксируются рубцовые изменения в области нижней стенки. Эхокардиография: гипокинезия в базальном отделе нижней стенки и нижеперегородочной области. Общая сократительная функция сохранена. При исследовании функции внешнего дыхания: умеренно выраженные обструктивные нарушения (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 97 %; ФЖЕЛ<sub>1</sub>—70 %; индекс Генслара — 55 %) с положительным бронходилатационным тестом (прирост объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) до 27 %).

При повторных рентгенограммах легких в 2007, 2012, 2014 гг. выявлены признаки умеренного перибронхиального пневмофиброза с элементами переходящей гиповентиляции в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого.

Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (МСКТ) в марте 2017 г. (в возрасте 63 года): в S4 и S10 справа, в S8 слева выявлены линейные пневмофиброзы, центрилобулярная булла диаметром 7 мм в S1 правого легкого.

На рентгенограмме придаточных пазух носа (ППН) с 2007 по 2016 г. — утолщение слизистой оболочки гайморовых пазух с признаками осумкованной жидкости справа. На МСКТ ППН в марте 2017 г. выявлен левосторонний пансинусит (рис. 2).

В апреле 2017 г. выполнена биопсия слизистой оболочки среднего носового хода с 2 сторон: во фрагментах слизистой оболочки обнаружены очаговые полиповидные выросты и отек, субэпителиальная диффузная лейкоцитарная и лимфоплазмочитарная инфильтрация, что соответствует картине хронического полипозного синусита.

После комплексного клинико-лабораторного обследования специалистами был поставлен диагноз «хронический полипозный синусит; бронхиальная астма (атопическая, инфекционно-зависимая, гиперреактивность бронхов), частично контролируемая, средней степени тяжести; аллергическая полипозная риносинусопатия».

Неврологом поставлен диагноз «ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии неизвестной давности, сенсорная полинейропатия нижних конечностей».

На основании многообразия клинических проявлений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной систем, а также наличия гиперэозинофилии сложилось представление об ЭГПА.

В апреле 2017 г. выполнена биопсия слизистой оболочки среднего носового хода с 2 сторон. При гистологическом исследовании слизистая оболочка была выстлана эпителием респираторного типа, с участком эрозивно-некротического поражения и выраженной лейкоцитарной экссудацией с примесью фибрина; краевой эпителий отличался распространенной плоскоклеточной метаплазией (рис. 3, *a*), участками склероза и гиалиноза субэпителиальных пространств. В области изъязвления определялась смешанная лимфоплазмочитарная инфильтрация

с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, выраженная отечность стромы с расширенными сосудами. Отдельные сосуды венулярного типа и единичные артериолы — с признаками продуктивного васкулита, большинство венул дилатированы; в просветах большинства — скопления эозинофильных лейкоцитов (рис. 3, б).

В гистологическом заключении отмечена картина очагового язвенно-некротического поражения слизистой оболочки носа с признаками хронизации воспалительного процесса, продуктивного васкулита и выраженным эозинофильноклеточным компонентом воспаления.

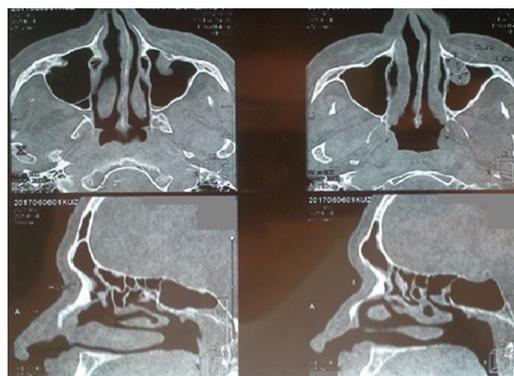
Проведена консультация ревматолога с последующей госпитализацией в ГБУЗ СПб КРБ № 25. Установлен диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ANCA негативный, IgE-позитивный, активность умеренная, с поражением сердца (инфаркты миокарда в 1987, 1998 гг.), легких (синдром бронхиальной астмы), лор-органов (аллергический ринит, полипозный синусит, двусторонний кохлеарный неврит с исходом в двустороннюю нейросенсорную тугоухость), периферической и центральной нервной системы (сенсорная полинейропатия, ОНМК неизвестной давности).

Была проведена терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут, продолжена базисная терапия формотерол + будесонид в дозе 24/800 мкг/сут. Через 3 мес лечения у пациента впервые за много лет восстановилось носовое дыхание и обоняние, удалось снизить дозу и кратность приема бронхолитиков и ингаляционных ГКС, по данным спирометрии ОФВ<sub>1</sub> сохранялась на уровне 70 % с положительной реакцией на бронхолитики, улучшилась переносимость физических нагрузок (отсутствуют ангинозные приступы), уменьшились неврологические нарушения. В анализах крови — эозинофилов 1 %, СОЭ — 7 мм/ч. На повторной МСКТ придаточных пазух носа — пристеночное утолщение слизистой оболочки пазух носа и решетчатого лабиринта с обеих сторон. Носовой цикл сохранен. Значительная положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Классификационные критерии ЭГПА разработаны Американской коллегией ревматологов (American college of Rheumatology) и включают в себя бронхиальную астму, аллергический ринит, эозинофилию более 10 %, системную патологию (множественный мононеврит, легочные инфильтраты, кардиомиопатию) [4]. Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз ЭГПА с чувствительностью 85 % и специфичностью 99 % [4, 8].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует атипичное течение ЭГПА. У нашего пациента отсутствовала четкая стадийность и последовательность развития процесса. Заболевание началось с полиангиита (инфаркта



**Рис. 4.** Мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа через 3 мес после лечения. В левой верхнечелюстной пазухе остается кистоподобное образование. Носовой цикл сохранен. Значительная положительная динамика

миокарда), который развился за 13 лет до появления ринита, приступов БА и эозинофилии. По данным разных авторов, частота поражения сердца при ЭГПА составляет 28–47 % [4, 8]. Наиболее значимыми считают развивающиеся коронариты, манифестирующие острые коронарные синдромы как с подъемом сегмента ST, так и без него. По данным аутопсии у 50 % больных ЭГПА выявляют поражения коронарных артерий, не диагностированные при жизни [5, 6]. Кардиомиопатия является основным независимым предиктором смерти у больных с ЭГПА, причем другим независимым параметром неблагоприятного прогноза является молодой возраст [7]. В 48 % случаев главной причиной летальных исходов у пациентов с ЭГПА является сердечная недостаточность [8].

ЭГПА относится к ANCA-ассоциированным васкулитам, однако непосредственно ANCA обнаруживаются лишь у 2/3 (40–60 %) больных, причем для ANCA-негативного ЭГПА характерны легочные инфильтраты и более частое и тяжелое поражение сердца (коронарит, перикардит, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность) [9, 10], но реже встречаются почечные поражения. При ANCA-негативном варианте чаще выявляется высокий титр IgE.

Течение инфаркта миокарда у описываемого пациента имело свои особенности: трансмуральный инфаркт на фоне терапии гепарином трансформировался в мелкоочаговый (за счет активации фибринолитических свойств крови, иммуносупрессивного действия препарата и улучшения коронарного кровотока). Повышение уровня холестерина и его фракций у пациента М. начинается только с 53 лет, что не подтверждает атеросклеротический генез инфаркта.

К отличительным особенностям данного случая следует отнести раннее поражение органа слуха в виде кохлеарного неврита, осложнившегося нейросенсорной тугоухостью. Хронический отит и ухудшение слуха относят к числу редких и поздних осложнений [11].

Органы дыхания при ЭГПА становятся основной «мишенью». По литературным данным, аллергический ринит

встречается более чем у 70 % больных ЭГПА [12, 13]. У большинства пациентов одним из первых проявлений является БА, которая возникает в молодом возрасте, довольно часто без признаков атопии и семейного анамнеза аллергических заболеваний [12]. У больного М. симптомы поражения верхних дыхательных путей (аллергический ринит, поллиноз), приступы БА и эозинофилия появились только через 10 лет от начала васкулита. Как правило, БА с самого начала или на определенном этапе становится сложной для терапии, характеризуется повторными обострениями, требующими назначения системных ГКС. Рецидивы приступов БА возникают при снижении дозы ГКС, предшественником которых служит повышение уровня эозинофилов в периферической крови [14]. В этих случаях именно терапия ингаляционными ГКС, особенно в большой дозе, приводит к задержке диагностики ЭГПА. Функциональные легочные тесты кроме характерных для БА obstructивных изменений могут зафиксировать снижение диффузионной способности легких. Часто у больных с подозрением на ЭГПА выявляют эпизоды эозинофильного поражения легких по типу пневмоний.

На момент постановки диагноза эозинофилию крови (до 75 % и более) [15, 16] выявляют приблизительно у 80 % больных, при этом наблюдают быстрое снижение эозинофилов в ответ на терапию системными ГКС [15]. Более специфичным тестом для диагностики ЭГПА служит цитологический анализ бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) — доля эозинофилов среди всех клеток БАЛ часто превышает 10 % [16, 17]. Сочетание БА с патологией верхних дыхательных путей, в частности аллергическим ринитом и синусопатией, является диагностическим критерием синдрома. По мнению многих авторов [12, 13], аллергический ринит и риносинусопатия являются предиктором более благоприятного течения заболевания [18]. Средний интервал между диагностикой БА и ЭГПА составляет 9 лет [14], хотя в литературе описан случай, когда он составил 50 лет [12]. У пациента М. этот процесс занял около 30 лет.

По данным литературы, при поражении нервной системы чаще встречаются множественные мононевриты с последующим развитием полинейропатии [19, 20]. У каждого 4-го пациента с ЭГПА появляются признаки поражения центральной нервной системы в виде расстройств в эмоциональной сфере, реже развиваются геморрагический инсульт и инфаркт мозга, еще реже инфильтрация основания черепа эозинофильными гранулемами. [11, 12, 20]. У больного М. по мере прогрессирования заболевания произошло развитие поражения центральной (глиальное образование основания мозга и ОНМК) и периферической (полинейропатия) нервной системы. ОНМК было расценено как проявление церебрального полиангиита.

Поражение почек встречается редко. Относительно часто встречаются васкулиты и эозинофильные инфильтраты ЖКТ, проявляющиеся абдоминальной болью, диареей,

желудочно-кишечными кровотечениями. Из пораженной скелетно-мышечной системы в фазу васкулитов выявляются миалгии, мигрирующие артралгии, реже — артриты [21]. Вышеописанных проявлений у больного М. выявлено не было.

Благодаря тщательно собранному анамнезу, участию специалистов разного профиля, ретроспективному анализу лабораторных и инструментальных данных удалось верифицировать диагноз.

Комбинация высоких доз ГКС и циклофосфида по-прежнему является «золотым» стандартом для лечения тяжелых случаев, но перспективной терапевтической альтернативой представляется использование биологических агентов, таких как ритуксимаб или меполизумаб [22, 23]. В настоящее время продолжено наблюдение за больным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай демонстрирует трудности диагностики ЭГПА, особенности его клинических проявлений, выбора необходимого объема терапии в связи с выраженностью полиорганных поражений. Проявления ЭГПА часто имеют сходство с эозинофильными заболеваниями легких (идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, аллергические бронхолегочные микозы, реакции на лекарственные препараты, идиопатический гиперэозинофильный синдром, паразитарная инвазия, аллергические заболевания) и тяжелой неконтролируемой БА, что существенно затрудняет постановку диагноза. При дифференциальной диагностике системных васкулитов решающее значение имеют оценка начальных клинических проявлений, ANCA-тестирование, МСКТ органов грудной клетки и диагностическая биопсия пораженных тканей.

Случай представляет интерес не только для врачей-ревматологов, в клинической практике которых часто встречаются пациенты с системными васкулитами, но и для терапевтов, пульмонологов, кардиологов, неврологов, отоларингологов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa // *Am. J. Pathol.* 1951. Vol. 27, No. 2. P. 277–301. PMID: 14819261
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 464 с.
3. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and longterm follow-up of 96 patients // *Medicine (Baltimore)*. 1999. Vol. 78, No. 1. P. 26–37. DOI: 10.1097/00005792-199901000-00003
4. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al. The American College of Rheumatology for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis avgiitis) // *Arthritis Rheum.* 1990. Vol. 33, No. 8. P. 1094–1100. DOI: 10.1002/art1780330806
5. Korantzopoulos P., Papaioannides D., Siogas K. The heart in Wegener's granulomatosis // *Cardiology.* 2004. Vol. 102, No. 1. P. 7–10. DOI: 10.1159/000076995
6. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome // *Medicine (Baltimore)*. 1984. Vol. 63, No. 2. P. 65–81. DOI: 10.1097/00005792-198403000-00001
7. Савчук Е.А., Петров А.В., Иошина Н.Н., и др. Неврологические осложнения эозинофильного васкулита (клинический случай) // *Крымский терапевтический журнал.* 2015. № 3 (26). С. 69–73.
8. Lie J.T., Bayardo R.J. Isolated eosinophilic coronary arteritis and eosinophilic myocarditis. A limited form of Churg-Strauss syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989. Vol. 113, No. 2. P. 199–201. PMID: 2916909
9. Sable-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A., et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg-Strauss // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143, No. 9. P. 632–638. DOI: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
10. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M., et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, No. 1. P. 270–281. DOI: 10.1002/art37721
11. Durel C.A., Berthiller J., Caboni S., et al. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss) // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016. Vol. 68, No. 3. P. 374–387. DOI: 10.1002/acr22686
12. Baldini C., Della Rossa A., Grossi S., et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up 38 patients from a single Italian centre // *Reumatismo.* 2009. Vol. 61, No. 2. P. 118–124. DOI: 10.4081/reumatismo.2009.118
13. Князькова И.И., Шаповалова Л.В., Корчевская А.И. Диагностика синдрома Чарга-Стросса // *Здоров'я України.* 2013. № 4 (29). С. 32–33.
14. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Зубаирова П.И. Синдром Чердж-Стросса как причина рефрактерной бронхиальной астмы // *Пульмонология и аллергология.* 2009. № 1. С. 42–46.
15. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии // *Пульмонология.* 2012. № 4. С. 106–115.
16. Kawakami T., Soma Y., Kawasaki K., Kawase A., Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome // *Arch. Dermatol.* 2005. Vol. 141, No. 7. P. 873–878. DOI: 10.1001/archderm.141.7.873
17. Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Насонов Е.Л. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Том 54, № 2. С. 129–137. DOI: 10.1412/1995-4484-2016-129-137
18. Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2007. Vol. 27. P. 477–492. DOI: 10.1016/j.jiac.2007.07.005
19. Стрижаков Л.А., Мусеев С.В., Козан Б.А. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 12, № 2. С. 35–42.
20. Greco A., Rizzo M.I., De Virgilio A., et al. Churg-Strauss syndrome // *Autoimmun. Rev.* 2015. Vol. 14, No. 4. P. 341–348. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.004
21. Раденска-Лоповок С.Г., Котенко О.Н., Фролова Н.Ф., и др. Редкое сочетание ревматической полимиалгии с АА-амилоидозом // *Архив патологии.* 2017. Т. 79, № 2. С. 53–57. DOI: 10.17116/patol201779253-57
22. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitis based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // *Medicine (Baltimore)*. 2011. Vol. 90, No. 1. P. 19–27. DOI: 10.1097/MD0b013e318205a4c6
23. Keogh K.A., Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 115, No. 4. P. 284–290. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0

## REFERENCES

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277–301. PMID: 14819261
2. Nasonov E.L., ed. *Rheumatology: national leadership.* Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2010. 464 p. (In Russ.)
3. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and longterm follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):26–37. DOI: 10.1097/00005792-199901000-00003
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis avgiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–1100. DOI: 10.1002/art1780330806
5. Korantzopoulos P, Papaioannides D, Siogas K. The heart in Wegener's granulomatosis. *Cardiology.* 2004;102(1):7–10. DOI: 10.1159/000076995
6. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):65–81. DOI: 10.1097/00005792-198403000-00001
7. Savchuk EA, Petrov AV, Ioshina NN, et al. Neurological complications of eosinophilic vasculitis (clinical case). *Krymskiy terapevicheskiy zhurnal.* 2015; 3(26):69–73. (In Russ.)

8. Lie JT, Bayardo RJ. Isolated eosinophilic coronary arteritis and eosinophilic myocarditis. A limited form of Churg–Strauss syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113(2):199–201. PMID: 2916909
9. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg–Strauss. *An Intern. Med.* 2005; 143(9):632–638. DOI: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
10. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270–281. DOI: 10.1002/art37721
11. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, et al. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg–Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(3):374–387. DOI: 10.1002/acr22686
12. Baldini C, Della Rossa A, Grossi S, et al. Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up 38 patients from a single Italian centre. *Reumatismo.* 2009;61(2):118–124. DOI: 10.4081/reumatismo.2009.118
13. Knyaz'kova II, Shapovalova LV, Korchevskaya AI. Diagnosis of Churg–Strauss Syndrome. *Zdorov'ya Ukraini.* 2013;4(29):32–33. (In Russ.)
14. Avdeev SN, Karchevskaya NA, Zubairova PI. Sindrom Chergje-Strauss Syndrome as a cause of refractory bronchial asthma. *Pul'monologiya i allergologiya.* 2009;(1):42–46. (In Russ.)
15. Anayev EH, Chuchalin AG. Pulmonary eosinophilia: diagnosis, treatment approaches. *Pul'monologiya.* 2012;(4):106–115. (In Russ.)
16. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, Kawase A, Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg–Strauss syndrome. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):873–878. DOI: 10.1001/archderm.141.7.873
17. Beketova TV, Volkov MYu, Nasonov EL. International recommendations for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(2):129–137. (In Russ.) DOI: 10.1412/1995-4484-2016-129-137
18. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2007;27:477–492. DOI: 10.1016/j.jiac.200707005
19. Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan BA. Heart damage in systemic vasculitis: pathogenetic links, the value of risk factors for the development of cardiovascular complications and diagnosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;12(2):35–42. (In Russ.)
20. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg–Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):341–348. DOI: 10.1016/j.jautrev.201412004
21. Radenska-Lopovok SG, Kotenko ON, Frolova NF, et al. Rare combination of rheumatic polymyalgia with AA-amyloidosis. *Arkhiv patologii.* 2017;79(2):53–57. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol201779253-57
22. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitis based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19–27. DOI: 10.1097/MD0b013e318205a4c6
23. Keogh KA, Specks U. Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115(4):284–290. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0

## ОБ АВТОРАХ

**Евгений Владимирович Крюков**, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8396-1936>;  
eLibrary SPIN: 3900-3441; Web of Science Researcher ID: AAO-9491-2020; Scopus Author ID: 57208311867

**Дмитрий Викторович Черкашин**, Заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1363-6860>;  
eLibrary SPIN: 2781-9507;

**\*Сергей Леонидович Гришаев**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 94044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4830-5220>;  
eLibrary SPIN: 3854-1566; e-mail: grishaev\_med@mail.ru

**Сайёра Абдуалиевна Турдалиева**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9481-8748>;  
eLibrary SPIN: 5970-8341

**Елена Анатольевна Мозаровская**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1095-3142>

**Наталья Викторовна Шарова**, Заслуженный работник высшей школы РФ, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0120-0632>;  
eLibrary SPIN: 5591-9782

**Ольга Михайловна Кудрина**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9782-8020>;  
eLibrary SPIN: 2986-5318

**Сергей Леонидович Воробьев**, канд. мед. наук;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7817-9069>;  
eLibrary SPIN: 5920-0603

## AUTHORS' INFO

**Evgeniy V. Kryukov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8396-1936>;  
eLibrary SPIN: 3900-3441; Web of Science Researcher ID: AAO-9491-2020; Scopus Author ID: 57208311867

**Dmitriy V. Cherkashin**, Honored Doctor of the Russian Federation, M.D., Sc.D. (Medicine), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1363-6860>;  
eLibrary SPIN: 2781-9507;

**\*Sergey L. Grishaev**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4830-5220>;  
eLibrary SPIN: 3854-1566; e-mail: grishaev\_med@mail.ru

**Sayora A. Turdialieva**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9481-8748>;  
eLibrary SPIN: 5970-8341

**Elena A. Mozharovskaya**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1095-3142>

**Natal'ya V. Sharova**, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0120-0632>;  
eLibrary SPIN: 5591-9782

**Ol'ga M. Kudrina**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9782-8020>;  
eLibrary SPIN: 2986-5318

**Sergey L. Vorobyov**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7817-9069>;  
eLibrary SPIN: 5920-0603

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar78238>

# Особенности структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при осложненном разрывом инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста

© А.С. Измуханов, А.В. Гордиенко

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

Цель настоящей статьи — изучить особенности структуры факторов кардиоваскулярного риска у мужчин моложе 60 лет при осложненном разрывами инфаркте миокарда для улучшения профилактики и исходов. В исследование включены мужчины 19–60 лет с верифицированным инфарктом миокарда I типа. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: I — исследуемая, с разрывом миокарда (7 пациентов); II — контрольная, без разрывов (558 пациентов). Выполнен сравнительный анализ частоты наблюдения основных и дополнительных факторов кардиоваскулярного риска в выделенных группах. У пациентов исследуемой группы в анамнезе чаще, чем в контрольной, наблюдали повторяющиеся простудные заболевания (четыре и более раз в год) (42,9 и 14,8 % соответственно;  $p = 0,04$ ), очаги инфекций внутренних органов (85,7 и 40,3 %;  $p = 0,049$ ), операции шунтирования (57,1 и 10,2 %;  $p < 0,0001$ ) и постоянную электрокардиостимуляцию (28,6 и 0,5 %;  $p < 0,0001$ ). Наличие артериальной гипертензии (28,5 и 67,6 %;  $p = 0,03$ ) и очагов инфекций полости рта (0 и 20,3 %;  $p = 0,049$ ) снижали риск развития разрывов миокарда. В исследуемой группе уровни общего холестерина ( $4,3 \pm 0,3$  и  $5,8 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p = 0,02$ ), липопротеидов низкой плотности ( $2,7 \pm 0,1$  и  $4,2 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ) и триглицеридов ( $0,7 \pm 0,1$  и  $2,6 \pm 1,8$  ммоль/л;  $p = 0,008$ ) оказались ниже, чем в контрольной. Сочетания перечисленных факторов кардиоваскулярного риска указывают на повышенный риск развития разрывов миокарда. Их целесообразно использовать для прогностического моделирования этого события и формирования групп риска с целью своевременной профилактики (библ.: 18 ист.).

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; мужчины молодого возраста; мужчины среднего возраста; неблагоприятный исход; профилактика; разрыв миокарда; факторы риска.

## Как цитировать:

Измуханов А.С., Гордиенко А.В. Особенности структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при осложненном разрывом инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 49–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar78238>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar78238>

# Features of the structure of cardiovascular diseases risk factors for complicated myocardial rupture myocardial infarction in young and middle-aged men

© Al'farabi S. Izmuhanov, Aleksandr V. Gordienko

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

**AIM:** Myocardial rupture currently remains in most cases a fatal complication of myocardial infarction.

**OBJECTIVE:** To study the features of the structure of cardiovascular risk factors in men under 60 years old with complicated myocardial infarction to improve prevention.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included men 19–60 years old with type I myocardial infarction. The patients were divided into two groups age-comparable: I – studied, with myocardial rupture – seven patients; II – control, without breaks – 558 patients. A comparative analysis of the frequency of observation of the main and additional factors of cardiovascular risk in the selected groups was performed.

**RESULTS OF THE STUDY:** In the patients of the study group, frequent (four or more times a year) colds were observed more often than in the control group (42.9 and 14.8%, respectively;  $p = 0.04$ ), the internal organs foci of infections (85.7 and 40.3%;  $p = 0.049$ ), bypass surgery (57.1 and 10.2%;  $p < 0.0001$ ) and continuous cardiac pacing (28.6 and 0.5%;  $p < 0.0001$ ) in medical history. The presence of arterial hypertension (28.5 and 67.6%;  $p = 0.03$ ) and foci of oral cavity infections (0 and 20.3%;  $p = 0.049$ ) reduced the risk of myocardial rupture. In the study group, the levels of total cholesterol ( $4.3 \pm 0.3$  and  $5.8 \pm 1.2$  mmol/l;  $p = 0.02$ ), low-density lipoproteins ( $2.7 \pm 0.1$  and  $4.2 \pm 1.2$  mmol/l;  $p = 0.04$ ) and triglycerides ( $0.7 \pm 0.1$  and  $2.6 \pm 1.8$  mmol/l;  $p = 0.008$ ) were lower than in the control.

**CONCLUSION:** Combinations of these cardiovascular risk factors indicate an increased risk of myocardial rupture. It is advisable to use them for predictive modeling of this event and the formation of risk groups for the purpose of timely prevention, (bibliography: 18 refs.).

**Keywords:** adverse outcome; cardiac rupture; middle-aged men; myocardial infarction; prevention; risk factors; young men.

## To cite this article:

Izmuhanov AS, Gordienko AV. Features of the structure of cardiovascular diseases risk factors for complicated myocardial rupture myocardial infarction in young and middle-aged men. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):49–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar78238>

Received: 08.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Разрывы миокарда (PM), осложняющие течение инфаркта миокарда (ИМ), до настоящего времени сохраняют крайне высокую летальность [1, 2], несмотря на использование в диагностике современных кардиомаркеров и эхокардиографии [3]. Методы диагностики, профилактики и лечения этого состояния требуют совершенствования [1, 2]. Разрывом перегородки осложняется приблизительно 1–2 % случаев ИМ [4], свободной стенки левого желудочка — 2–4 % [2]. PM — механическое осложнение, которое чаще происходит в первые 10–14 дней, когда в зоне инфарктированного миокарда формируется участок некротической ткани и еще не развился коллатеральный кровоток [5, 6]. В подавляющем большинстве случаев оно требует хирургической коррекции [2, 4]. В настоящее время широкая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), и ИМ в том числе, среди мужчин молодого и среднего возраста актуализирует эту проблему [7, 8].

*Цель исследования* — оценить особенности структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин моложе 60 лет с ИМ, осложненным PM, для улучшения профилактики и исходов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты лечения мужчин в возрасте от 19 до 60 лет по поводу верифицированного ИМ I типа по IV универсальному определению этого заболевания [9] и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-EPI, 2011) 30 и более мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [10]. Участники получали стационарное лечение согласно стандартам на момент госпитализации в 2000–2020 гг. Наблюдение за пациентами проводили в течение 56 сут.

Пациентов разделили на две группы. В исследуемую группу вошли семь мужчин (средний возраст 52,4 ± 6,0 лет) с развившимся в период заболевания PM. Контрольную группу составили из 558 мужчин с ИМ без PM (средний возраст 50,8 ± 6,2 года;  $p = 0,6$ ).

При работе с пациентами анализировали наличие основных и дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также ситуаций, способствующих возникновению ИМ [11]. Площадь поверхности (ППТ) оценена методом Дюбуа [11]. Массу тела оценивали по индексу Кетле (ИМТ). Определение очагов инфекций, верификацию ангиопатий выполняли целенаправленно с помощью дополнительных консультаций специалистов и соответствующих исследований [11]. У умерших пациентов их верифицировали при аутопсии. Артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, хроническую болезнь почек, избыточную массу тела и ожирение диагностировали по рекомендациям профессиональных экспертных сообществ России [7, 10, 12]. Гиподинамию

верифицировали с помощью международного опросника по физической активности (International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ), заполненного пациентом или его родственниками [11]. Наличие стресса определяли с помощью опросников О.С. Копиной, Л. Ридера с учетом перечня наиболее распространенных стрессовых ситуаций по В.К. Бальсевичу [11]. Злоупотребление алкоголем верифицировали при приеме пациентом более 3–4 доз напитка, содержащего 10 г этанола, в день, или 21 дозы в нед (МКБ-10, ДСМ-V) [11]. Для дополнительной диагностики этого состояния использовали опросники (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener — CAGE; Alcohol Use Disorders Identification Test — AUDIT), анкету постинтоксикационного алкогольного синдрома и тест «Сетка LeGo» (P.M. LeGo, 1976) [11]. Сезонность случаев оценивали их разделением по периодам на основании точек перехода среднесуточной температуры воздуха на метеостанции Санкт-Петербурга [13]. В числе изучаемых показателей липидного обмена оценены уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Диаметр восходящей аорты (ДА) оценен при эхокардиографии и/или аутопсии.

Выполнен сравнительный анализ структуры факторов кардиоваскулярного риска в выделенных группах. Значимость различий в них определяли непараметрическими критериями Манна–Уитни (для количественных переменных,  $M \pm S$ ) и Хи-квадрат (для бинарных и порядковых переменных).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неблагоприятный исход в исследуемой группе регистрировали во всех (100 %) случаях. Срок наблюдения при этом составил от одних до 14 сут.

В структуре факторов кардиоваскулярного риска в исследуемой группе регистрировали следующую распространенность: гиподинамия — 100 %; метеозависимость, курение, отсутствие постоянной трудовой деятельности — по 85,7 %; наследственная отягощенность по ИБС, злоупотребление алкоголем, операции реваскуляризации, хроническая сердечная недостаточность — по 57,1 %; избыточная масса тела, ожирение, хронические воспалительные заболевания легких, ИМ в анамнезе, патология органов пищеварения, частые простудные заболевания (четыре и более в год) — по 42,9 %; наследственная отягощенность по АГ, сама АГ, в том числе с кризовым течением, периферические ангиопатии, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, связь ухудшений ИБС с респираторными инфекциями и желчнокаменная болезнь — по 28,6 %; психоэмоциональный стресс — 14,3 %. Сахарный диабет и метаболический синдром, экстрасистолию в анамнезе, хроническую болезнь почек, мерцательную аритмию в анамнезе и подагру в исследуемой группе не наблюдали.

Обращено внимание на различие антропометрических параметров в изученных группах. Так, пациенты исследуемой группы оказались выше ( $187,0 \pm 2,3$  см) и крупнее ( $104,0 \pm 1,4$  кг), чем в контрольной ( $175,2 \pm 6,2$  см;  $p = 0,005$  и  $84,6 \pm 13,5$  кг;  $p = 0,01$ ), что отразилось на ППТ ( $2,33 \pm 0,01$  и  $2,02 \pm 0,18$  см<sup>2</sup> соответственно;  $p = 0,008$ ). При этом различий по ИМТ не получено. При оценке параметров липидного метаболизма выявлено значимое снижение уровней ОХ ( $4,3 \pm 0,3$  и  $5,8 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p = 0,02$ ), ТГ ( $0,7 \pm 0,1$  и  $2,6 \pm 1,8$  ммоль/л;  $p = 0,008$ ) и ЛНП ( $2,7 \pm 0,1$  и  $4,2 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p = 0,04$ ) в исследуемой группе в сравнении с контрольной без существенных отличий по остальным показателям и их соотношениям.

При изучении других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлено, что для пациентов исследуемой группы характерны частые (четыре и более раз в год) простудные заболевания ( $42,9$  и  $32,3$  %;  $p = 0,04$ ), очаги инфекций внутренних органов ( $85,7$  и  $40,3$  %;  $p = 0,049$ ), операции шунтирования коронарных артерий (АКШ) ( $57,1$  и  $10,2$  %;  $p < 0,0001$ ) и необходимость постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС) ( $28,6$  и  $0,5$  %;  $p < 0,0001$ ) в анамнезе. В то же время частота выявления АГ ( $28,6$  и  $67,6$  %;  $p = 0,03$ ; максимальное «анамнестическое» систолическое артериальное давление:  $148,6 \pm 24,8$  и  $171,2 \pm 29,6$  мм рт. ст.;  $p = 0,04$ ) и очагов инфекций полости рта ( $0$  и  $20,3$  %;  $p = 0,049$ ) оказалась выше в контрольной группе. По остальным изучаемым факторам достоверных различий между группами обследованных не получено.

Считается, что АГ, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронические (неинфекционные) заболевания почек повышают риск возникновения РМ [1, 2, 14]. В настоящем исследовании подтверждается негативная роль инфекций внутренних органов для этого события. В отношении сахарного диабета, ХОБЛ и заболеваний почек достоверных данных не получено, а наличие АГ, напротив, снижало вероятность развития РМ. Кроме того, не выявлены полученные

другими авторами взаимосвязи РМ и длительности ИБС, АГ и частоты ее кризов, наследственности [6, 15, 16]. Различия в антропометрических показателях косвенно указывают на наличие дисплазии соединительной ткани у пациентов исследуемой группы, однако других подтверждений данное предположение не получило. Так, ДА в исследуемой группе оказался меньше ( $26,2 \pm 2,4$  мм), чем в контрольной ( $33,5 \pm 3,6$  мм;  $p = 0,02$ ). Снижение атерогенных фракций липидов в исследуемой группе обусловлено критическим состоянием пациентов с массивной гибелью эндотелия, что характерно для неблагоприятного прогноза ИМ [17]. Полученные в настоящем исследовании отличия от результатов других авторов в целом закономерны и объясняются ограничениями дизайна исследования (по возрасту и полу обследованных) и малым числом наблюдений. Увеличение размеров комплекса «интимамедиа» сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления может свидетельствовать в пользу трансформации функциональных изменений сосудов в органические [18].

## ВЫВОДЫ

Сочетания частых простудных заболеваний (четыре и более в год), очагов хронических инфекций внутренних органов, АКШ и ЭКС в анамнезе при отсутствии АГ и очагов хронических инфекций полости рта характерны для осложненного разрывом ИМ у мужчин молодого и среднего возраста. Перечисленные сочетания целесообразно использовать для прогностического моделирования РМ у мужчин моложе 60 лет с целью формирования групп риска развития этого осложнения. С учетом скоротечности состояния формирование группы риска развития РМ позволит ускорить проведение необходимых мероприятий диагностики и подготовки к своевременному выполнению хирургической коррекции этого состояния. В настоящее время оно остается единственным способом повышения возможности выживания таких пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальчук Е.Ю., Повзун А.С. Патоморфологическая характеристика осложненных разрывом инфарктов миокарда // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020. Т. 12. № 1. С. 63–70. DOI: 10.17816/mechnikov202012163-70
2. Varghes S., Ohlow M.A. Left ventricular free wall rupture in myocardial infarction: A retrospective analysis from a single tertiary center // JRSMD Cardiovasc. Dis. 2019. No. 8. P. 2048004019896692. DOI: 10.1177/2048004019896692
3. Гордиенко А.В., Яковлев В.В., Сотников А.В., Сахин В.Т. К вопросу о роли биомаркера микро-РНК в ранней диагностике инфаркта миокарда // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8, № 3. С. 88–93.
4. Акчурун Р.С., Дземешкевич С.Л., Галяутдинов Д.М., и др. Закрытие постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки (14-летний отдаленный результат) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2019. Т. 7, № 1 (23). С. 84–90. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-11012
5. Мазанов М.Х., Харитонов Н.И., Баранов А.А., и др. Успешное хирургическое лечение постинфарктного разрыва миокарда левого желудочка // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020. Т. 9, № 1. С. 140–147. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-140-147
6. Буре В.М., Гливинская О.А., Сотников А.В. Логлинейный анализ базы данных по инфаркту миокарда у больных молодого

и среднего возраста // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 10. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2010. № 1. С. 35–41.

7. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

8. Крюков Е.В., Шахнович П.Г., Тагирова Г.К., и др. Поиск современных лабораторно-диагностических предикторов эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с ишемической болезнью сердца // Кардиологический вестник. 2020. № 5. С. 55–56.

9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40, No. 3. P. 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462

10. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации // *Терапия.* 2015. Т. 1, № 1. С. 63–96.

11. Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В., и др. Взаимосвязь факторов риска кардиоваскулярных заболеваний и профессиональной активности у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда // *Медицина: теория и практика.* 2017. Т. 2, № 4. С. 19–26.

12. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Меморандум экспертов российского кардиологического общества по рекомендациям европейского общества кардиологов/европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // *Российский*

кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 12. С. 131–142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142

13. Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., и др. Сезонные изменения клубочковой фильтрации у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда // *Нефрология.* 2021. Т. 25, № 1. С. 70–75. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-70-75

14. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD: Systematic Literature Review // *Chest.* 2013. Vol. 144, No. 4. P. 1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847

15. Будилина О.А., Буре В.М., Сотников А.В. Применение таблиц сопряженности и бинарной логистической регрессии с категориальными предикторами к анализу данных по инфаркту миокарда // Устойчивость и процессы управления. Материалы III Международной конференции; Санкт-Петербург, 5–9 октября 2015 г. СПб.: Издательский дом Федоровой Г.В., 2015. С. 465–466.

16. Яковлев В.В., Сотников А.В., Носович Д.В. Оценка значимости артериальной гипертензии для возникновения осложнений инфаркта миокарда у мужчин разного возраста // *Кардиология в Беларуси.* 2011. № 5 (18). С. 242.

17. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Сотников А.В. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? // *Клиническая фармакология и терапия.* 2019. Т. 28, № 4. С. 10–23. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23

18. Крюков Е. В., Потехин Н. П., Фурсов А. Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интимедиа» сонных артерий // *Артериальная гипертензия.* 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51

## REFERENCES

1. Koval'chuk EY, Povzun AS. Pathomorphological characteristics of myocardial infarction complicated by rupture. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(1):63–70. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov202012163-70

2. Varghes S, Ohlow MA. Left ventricular free wall rupture in myocardial infarction: A retrospective analysis from a single tertiary center. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8:2048004019896692. DOI: 10.1177/2048004019896692

3. About the role of the biomarker micro-rnas in the early diagnosis of myocardial infarction. *Bulletin of Pirogov National medical & surgical center.* 2013;8(3):88–93. (In Russ.)

4. Akchurin RS, Dzemeshevich SL, Galyatdinov DM, et al. Repair of postinfarction ventricular septal rupture (14 years long-term result). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2019;7(1): 84–90. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-1198-2019-11012

5. Mazanov MKh, Kharitonova NI, Baranov AA, et al. Successful surgical treatment of postinfarction rupture of left ventricular myocardium. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2020;9(1):140–147. (In Russ) DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-140-147

6. Bure VM, Glivinskaya OA, Sotnikov AV. Log-linear database analysis by cardiac infarction data among young and middle age patients. *Vestnik of Saint Petersburg University. Ser. 10. Applied mathematics. Computer science. Control processes.* 2010;(1):35–41. (In Russ.)

7. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal Cardiology.* 2018;23(6):7–122. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

8. Kryukov EV, Shakhnovich PG, Tagirova GK., et al. The search for modern laboratory diagnostic predictors of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Russian Cardiology Bulletin.* 2020; S:55–56. (In Russ.)

9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462

10. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk, and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Terapiya.* 2015;1(1):63–96. (In Russ.)

11. Gordienko AV, Sotnikov AV, Nosovich DV, et al. Interrelation of risk factors of cardiovascular diseases and professional activity in men under 60 years old with myocardial infarction. *Medicine: theory and practice.* 2017;2(4):19–26. (In Russ.)

12. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian society of cardiology position paper on 2018 guidelines of the European society of cardiology/European society of arterial hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal Cardiology.* 2018;23(12): 131–142. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142

13. Gordienko AV, Lukichev BG, Sotnikov AV, et al. Glomerular filtration rate seasonal variations in men under 60 years old within acute

and subacute period of myocardial infarction. *Nephrology*. 2021;25(1): 70–75. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-70-75

**14.** Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD: Systematic Literature Review. *Chest*. 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847

**15.** Budylnina OA, Bure VM, Sotnikov AV. The use of contingency tables and binary logistic regression with categorical predictors for the analysis of data on myocardial infarction. In: *Ustoychivost' i protsessy upravleniya* (Sustainability and management processes). Materials of the III international conference; Saint Petersburg 5–9 October. Saint Petersburg: G.V. Fedorova publishing house; 2015:465–466. (In Russ.)

**16.** Yakovlev VV, Sotnikov AV, Nosovich DV. Assessment of the significance of arterial hypertension for the occurrence of complications of myocardial infarction in men of different ages. *Cardiology in Belarus*. 2011;5(18):242. (In Russ.)

**17.** Litovskiy I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):10–23. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23

**18.** Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial Hypertension*. 2016;22(1):41–51. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51

## ОБ АВТОРАХ

**\*Альфараби Серикович Измуханов**; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://0000-0003-0221-5681>; eLibrary SPIN: 4663-7360; e-mail: alexey\_vs@mail.ru

**Александр Волеславович Гордиенко**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://0000-0002-6901-6436>; eLibrary SPIN: 5049-3501; Web of Science ResearcherID: J-3537-2017; Scopus Author ID: 57209016790

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Al'farabi S. Izmuhanov**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <https://0000-0003-0221-5681>; eLibrary SPIN: 4663-7360; e-mail: alexey\_vs@mail.ru

**Aleksandr V. Gordienko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://0000-0002-6901-6436>; eLibrary SPIN: 5049-3501; Web of Science ResearcherID: J-3537-2017; Scopus Author ID: 57209016790

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>

## Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема

© С.В. Бондарчук<sup>1</sup>, К.П. Головкин<sup>2</sup>, Д.В. Овчинников<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Анемии являются медико-социальной проблемой, поскольку ими страдает значительная часть населения. Особое место среди них занимает анемия хронических заболеваний, которая особенно актуальна при длительно текущих воспалительных процессах, системных заболеваниях и новообразованиях. Ее патогенез имеет сложный и многофакторный характер. В его основе лежат нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественниц эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкины), нарушения метаболизма железа и других кофакторов гемопоэза. Анемия ухудшает течение основного заболевания, с которым сочетается. Ухудшаются качество жизни, общая выживаемость. От эффективного лечения анемии зависят время нормализации состояния больного, успех в терапии других заболеваний. Большое значение имеют дефицит железа и нарушение эритропоэза, что сходно с картиной железодефицитной анемии. Однако лечение препаратами железа может ухудшить состояние, в свете чего дифференциальная диагностика этой формы от истинной железодефицитной анемии имеет важное практическое значение. Цель лечения анемии хронических заболеваний и анемий при гематологических заболеваниях зачастую ограничена улучшением качества жизни пациентов, при этом целевое значение гемоглобина при проведении гемотрансфузий или эритропоэзстимулирующей терапии также остается темой для дискуссий. Определение целевого уровня гемоглобина у лиц с сердечной, легочной недостаточностью, получающих химиотерапию, наиболее важно, так как именно эта категория пациентов не подходит под общепринятые целевые значения гемоглобина, достижение которых не всегда указывает на отсутствие гипоксии тканей. В обзоре рассмотрены современные данные по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний (1 рис., 2 табл., библиография: 12 ист.).

**Ключевые слова:** анемия; анемия хронических заболеваний; гепсидин; обмен железа; ферритин; ферропортин; эритропоэтин.

### Как цитировать:

Бондарчук С.В., Головкин К.П., Овчинников Д.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>

# Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem

© Sergey V. Bondarchuk<sup>1</sup>, Konstantin P. Golovko<sup>2</sup>, Dmitriy V. Ovchinnikov<sup>2</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Anemia is believed to be a medico-social problem affecting a great part of population. Anemia of chronic diseases represents a considerable number of these disorders, which is particularly challenging for long-standing inflammatory processes, systemic diseases and neoplasms. Pathogenesis of this type of anemia is characterized by complex and multifactorial nature. Pathogenesis is based on disturbance of erythropoietin synthesis and erythropoiesis precursor cells sensitivity, hyperproduction of factors inhibiting erythropoiesis (tumor necrosis factor, interleukins), disturbance of iron metabolism and other hemopoiesis co-factors. Anemia aggravates associated underlying disease course. Quality of life and overall survival deteriorate. Treatment efficacy for anemia influences the time of patient recovery, as well as success of treatment of other diseases. Iron deficiency and erythropoiesis disturbance, similar to hypoferric anemia, are of great importance. However, iron therapy may aggravate patient's condition, hence differential diagnosis of this anemia type and true iron deficiency anemia has a great practical value. In the treatment of anemia in the presence of chronic diseases and anemia in the presence of hematologic diseases, the goal of the treatment is generally limited by the improvement of patient's quality of life, target value of hemoglobin for transfusion or erythropoiesis stimulating therapy remaining the subject for discussion. Hemoglobin target determination in individuals with cardiac and pulmonary insufficiency who are on chemotherapy, is critically important, because it is this category of patients that does not demonstrate generally accepted target values of hemoglobin, the level of which is not always indicative of hypoxia absence. The review presents current data on diagnosis, treatment of chronic disease anemia (1 figure, 2 tables, bibliography: 12 refs).

**Keywords:** anemia; chronic disease anemia; erythropoietin; ferritin; ferroportin; hepcidin; iron metabolism.

**To cite this article:**

Bondarchuk SV, Golovko KP, Ovchinnikov DV. Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):55–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>

Received: 10.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — это анемия, сопровождающая инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания. Ранее ее относили к перераспределительным, имеющим черты железодефицитных. АХЗ занимает 2-е место в мире по распространенности после железодефицитной анемии (ЖДА) [1–3] и является наиболее частой анемией у госпитализированных пациентов. У 77 % пожилых мужчин и 68 % женщин больных раком выявляется АХЗ [1].

АХЗ — сложный в патогенетическом отношении ответ организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционный, воспалительный или аутоиммунный процесс. В ее основе лежит нарушение пролиферации эритроидных предшественников, обмена железа, сниженного ответа на эритропоэтин (ЭПО) и значительной активности про- и противовоспалительных цитокинов [4]. Термин «АХЗ» не всем специалистам представляется удачным, так как касается большой группы заболеваний, зачастую патогенетически различных [5]. Однако лучшего названия для такого рода анемии к настоящему времени предложено не было. Ряд авторов разделяют АХЗ и анемию при злокачественных новообразованиях, что, вероятно, нецелесообразно с учетом общих патогенетических механизмов и общих подходов к лечению пациентов [5].

Основные заболевания, сопровождающиеся развитием АХЗ [1], приведены в табл. 1.

Сложившейся классификации АХЗ в настоящее время нет. Для ее составления предлагаются различные критерии. Наиболее практичной нам представляется следующая классификация коллектива авторов [5, 6]:

1. АХЗ с преимущественным дефицитом железа.
2. АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза.
3. АХЗ с недостаточной продукцией ЭПО.

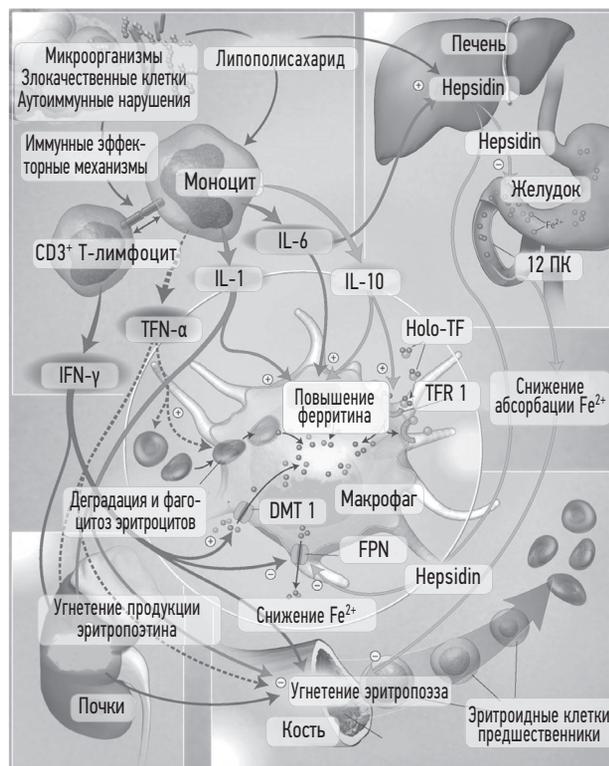
## Основные вопросы патогенеза

Исследования последних десятилетий позволили установить полифакториальные патофизиологические механизмы АХЗ. Оно представляет собой сложный многокомпонентный процесс, в котором пусковую роль играет активация иммунной системы (Т-клеток и моноцитов). Под воздействием различных стимулирующих факторов экзогенного (инфекция, токсины) или эндогенного (токсичные метаболиты, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантигены, опухолевые клетки) происхождения увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-6, интерферон (ИФ)- $\gamma$ ), которые включают каскад иммунопатологических реакций, приводящих к дисбалансу между продукцией и разрушением эритроцитов. Основные патофизиологические механизмы развития АХЗ представлены на рисунке.

Основным фактором развития анемического синдрома при АХЗ является нарушение в оси регуляции обмена железа—гепсидин [7]. Гепсидин регулирует абсорбцию железа из кишечника, высвобождение из макрофагов печени, селезенки и гепатоцитов [1]. Реализуется его действие путем уменьшения экспрессии ферропортина, что приводит к недостатку железа для синтеза гемоглобина у пациентов с различными типами анемий. Продукция в печени гепсидина повышается в результате действия ИЛ-6, ИФ- $\gamma$  и липополисахаридов [4]. ИЛ-10 регулирует экспрессию трансферринового рецептора и повышает поступление железа, связанного с трансферрином. Кроме того, захват активированными макрофагами и деградация состарившихся эритроцитов для реутилизации железа усиливается ФНО- $\alpha$  через повреждение эритроцитарных мембран и стимуляцию фагоцитоза. В то же время ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 индуцируют экспрессию ферритина и стимулируют хранение и ретенцию железа в макрофагах [6, 8]. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации

**Таблица 1.** Основные заболевания, сопровождающиеся развитием АХЗ

| Заболевания, ассоциируемые с АХЗ  | Распространенность, % |
|---|-----------------------|
| 1. Инфекции (острые и хронические):<br>• вирусные, включая ВИЧ;<br>• бактериальные;<br>• паразитарные;<br>• грибковые.  | 18–95                 |
| 2. Злокачественные новообразования:<br>• гемобласты;<br>• солидные опухоли.   | 30–77                 |
| 3. Аутоиммунные заболевания:<br>• ревматоидный артрит;<br>• системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани;<br>• васкулиты;<br>• саркоидоз<br>• воспалительные заболевания кишечника. | 8–71                  |
| 4. Хроническая реакция трансплантат против хозяина после органной трансплантации  | 8–70                  |
| 5. Хронические заболевания почек, воспаление  | 23–50                 |



**Рисунок.** Основные патофизиологические механизмы развития анемии воспаления (адаптировано из [1])

железа в циркуляции и таким образом лимитируют его доступ для использования эритроцитарными предшественниками. При хроническом воспалении потребление железа макрофагами происходит главным образом за счет фагоцитоза эритроцитов и трансмембранного поступления двухвалентного железа с помощью транспортера двухвалентных металлов.

ЭПО оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. У больных АХЗ продукция ЭПО неадекватна степени анемии [4, 9]. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  прямо ингибируют продукцию ЭПО, что обусловлено образованием под влиянием цитокинов активных форм кислорода. Ответ эритроидных предшественников на ЭПО находится в обратном соотношении с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов: при высокой концентрации ИФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  требуется значительно больше ЭПО, чтобы восстановить формирование эритроидного роста.

Показано, что провоспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на ЭПО-рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток [3, 6]. Одновременно существующая недостаточность железа для клеточной пролиферации и синтеза гемоглобина, деструкция под влиянием цитокинов эритроцитов и повышенный эритрофагоцитоз, ведущие к снижению времени полужизни эритроцитов, вносят свой вклад в патогенез АХЗ.

## Диагностика

Клинические проявления АХЗ во многом зависят от заболевания, с которым она ассоциирована. Чаще симптомы основного заболевания преобладают в клинической картине, но иногда снижение гемоглобина является ранним признаком существующего первичного заболевания и может служить отправным моментом в диагностическом поиске таких трудных для распознавания заболеваний, как опухоли, системные васкулиты и др. Наблюдается прямая связь между степенью АХЗ и тяжестью основного заболевания [6]. Анемия, развивающаяся у больных со злокачественными опухолями и распространенными метастазами (не обязательно в костный мозг), клинически более выражена, чем наблюдаемая у больных с локализованными формами.

В большинстве случаев АХЗ характеризуется как гипорегенераторная, нормоцитарная, нормохромная или гипохромная. Часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ с железодефицитной анемией [8]. Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение, некорректная трактовка влечет за собой неэффективную терапию препаратами железа с риском развития перегрузки. Диагноз основан на отличиях в гомеостазе железа. Сывороточный уровень ферритина у пациентов с АХЗ повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но никогда не бывает таким низким, как при ЖДА. Значения ферритина в сыворотке крови у грудных детей, детей раннего возраста и беременных женщин обычно близки к предельным, отражающим истощение, хотя близость к предельным значениям не обязательно означает функциональную недостаточность железа. При повышенной потребности в железе цикл трансферриновых рецепторов ускоряется и все больше рецепторов располагается на поверхности клетки. При этом все чаще внешняя (внеклеточная) часть рецептора подвергается атаке экстрацеллюлярных протеаз. В результате воздействия протеаз от рецептора отделяется и попадает в кровь довольно стабильный фрагмент — пептид с молекулярным весом 95 кД — растворимый рецептор трансферрина (sTfR). Таким образом, уровень sTfR в крови отражает активность цикла трансферриновых рецепторов [6, 8].

## Лечение

Адекватная терапия основных заболеваний — наиболее эффективный способ лечения АХЗ [10]. Анемия значительно ухудшает их прогнозы и исходы и является независимым фактором риска повышенной летальности. Концентрация гемоглобина ниже 80 г/л ассоциируется с большей в 2 раза вероятностью смерти, чем при уровне 100–110 г/л. Компенсация анемии положительно влияет на функционирование органов и систем, приводит к улучшению качества жизни и уменьшению риска смерти.

Основные направления в лечении АХЗ: заместительная гемокомпонентная терапия, терапия препаратами железа, терапия стимуляторами эритропоэза.

**Заместительная гемокомпонентная терапия** обеспечивает наиболее быстрый эффект. Переливание эритроцитарной массы используется как быстрый и эффективный метод лечения, особенно при тяжелой или опасной для жизни анемии. Всем пациентам при концентрации гемоглобина ниже 70 г/л с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии рекомендуется трансфузия эритроцитарной массы [10]. Однако не следует применять ее длительно из-за возможных осложнений — перегрузки железом, сенсбилизации к HLA-антигену, передачи гемоконтактных инфекций. При АХЗ и анемий при гематологических заболеваниях цель лечения зачастую ограничена улучшением качества жизни пациентов, при этом значение гемоглобина при проведении гемотрансфузий или эритропоэзстимулирующей терапии (ЭПОТ) также остается темой дискуссий. Наиболее глубоко вопрос целевого уровня гемоглобина изучен в рамках ЭПОТ при хронической болезни почек 5-й стадии, где общепринятой целевой концентрацией гемоглобина считается 100–110 г/л. При таком уровне достигается баланс между положительным эффектом от терапии и риском возникновения венозных тромбозов. Определение целевого уровня гемоглобина у лиц с сердечной или легочной недостаточностью, получающих химиотерапию, наиболее важно, так как именно эта категория пациентов не подходит под общепринятые целевые значения гемоглобина, достижение которых не всегда указывает на отсутствие гипоксии тканей [10].

**Терапия препаратами железа.** Несмотря на то что при АХЗ кроветворение характеризуется недостаточной доступностью железа, мнения о целесообразности подобной терапии применительно к этой категории больных неоднозначны. Полезным может быть назначение у больных ревматоидным артритом или при почечной недостаточности, ингибируя образование ФНО- $\alpha$  и уменьшая проявления заболевания. Наряду с этим у больных АХЗ может наблюдаться абсолютный дефицит железа или в процессе ЭПОТ возможно развитие функционального дефицита со

снижением насыщения трансферрина и уровня ферритина. Терапия не рекомендуется у пациентов без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (более 200 мкг/л) из-за риска перегрузки.

**Терапия стимуляторами эритропоэза.** Исходный уровень гемоглобина, при котором показано использование ЭПОТ, составляет менее 100 г/л [9]. У пациентов, получающих химиотерапию, после курса лечения нередко отмечается ухудшение течения анемии с нарушением общего самочувствия, снижением работоспособности, появлением головокружения, головной боли, слабости, сердцебиения, болей за грудиной [11, 12]. Таким больным можно назначить ЭПОТ и при более высоких цифрах гемоглобина, но не превышающих 110 г/л. Прекращают терапию при достижении целевого уровня 120 г/л. Данная тактика позволяет предотвратить артериальную гипертензию и значительное увеличение числа тромбозов и тромбозмболий, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями. Назначение препаратов железа совместно с ЭПОТ необходимо при наличии дефицита, но даже если эти признаки неочевидны, попытка применения такой терапии оправдана. Внутривенное назначение препаратов, применяемых в ЭПОТ, увеличивает частоту и скорость наступления ответа, улучшает качество жизни и позволяет снизить дозы этих препаратов, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина.

**Перспективные направления терапии.** Несколько стратегий противодействия влиянию гепсидина при АХЗ находятся в стадии разработки (табл. 2).

Антикалины — белки, которые способны связываться с антигенами либо с белками и молекулами малых размеров. Они используются вместо моноклональных антител. В отличие от антител, антикалины в 8 раз меньше размером, состоят из примерно 180 аминокислот, что позволяет им проникать в межклеточное пространство тканей и связываться с молекулами малых размеров; они устойчивы при температурах до 70 °С и могут быть получены от бактерий, таких как *E. coli*, в больших количествах.

**Таблица 2.** Планирование терапевтических подходов для регуляции уровня гепсидина [4]

| Терапевтический подход                   | Механизм действия                            | Агенты  |
|--|--|---|
| Антагонисты гепсидина                    | Супрессоры производства гепсидина            | Противовоспалительные препараты<br>Стимуляторы эритропоэза<br>Ген, подавляющий гепсидин, и его регуляторы |
|  | Нейтрализация пептид гепсидина               | Антигепсидиновые антитела<br>Антикалины<br>Спигелмеры   |
|  | Блокирование связи гепсидина с ферропортином | Антиферропортиновые антитела<br>Тиоловые модификаторы   |
| Моноклональные антитела к ИЛ-6           | Ингибируют ИЛ-6 STAT3 сигнальный путь        | Силтуксимаб   |
| Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 | Блокировка рецептора ИЛ-6                    | Тоцилизумаб   |

Спигелмеры (от немецкого «Spiegel» — зеркало) — искусственные олигонуклеотиды, названные так потому, что являются зеркальным отражением природных олигонуклеотидов. Они обладают высокой устойчивостью к разложению нуклеаз. Спигелмеры способны связывать молекулы, такие как пептиды, белки и вещества с низкой молекулярной массой; таким образом, по механизму действия они сходны с антителами. Сами спигелмеры имеют низкую антигенность. Они высокоустойчивы в сыворотке крови, так как менее подвержены расщеплению гидролитическими ферментами, а также быстро выводятся из организма почками из-за своей низкой молекулярной массы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АХЗ остается сложной междисциплинарной проблемой, ухудшающей течение и прогноз многих воспалительных, аутоиммунных, опухолевых заболеваний и качество

жизни пациентов. Ее полифакториальный генез требует индивидуализации терапии и кооперации специалистов различного профиля. Лечение АХЗ должно осуществляться в их взаимодействии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // *New Eng. J. Med.* 2005. Vol. 352, No. 10. P. 1011–1023.
- Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В., и др. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией // *Онкогематология.* 2020. № 15 (4). С. 82–90. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // *Онкогематология.* 2018. Т. 13, № 1. С. 45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
- Панахова Д.З. Анемия хронических заболеваний // *Вестник гематологии.* 2017. Т. 13, № 1. С. 33–39.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., и др. Особенности секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$  и их влияние на развитие анемии хронических заболеваний у пациентов с ревматической патологией // *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.* 2021. Т. 4, № 2. С. 26–33.
- Сахин В.Т. Анемия хронических заболеваний / под общ. ред. Е.В. Крюкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с.
- Ganz T., Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1823, No. 9. P. 1434–1443.
- Skikne B., Punnonen K., Caldron P., et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index // *Am. J. Hematol.* 2011. Vol. 86, No. 11. P. 923–927.
- Романенко Н.А. Анемия у больных онкогематологическими заболеваниями: особенности патогенеза, методы коррекции, качество жизни. Дис. ... докт. мед. наук: 14.01.21. СПб., 2015. 299 с.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., и др. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации. М., 2020. 37 с. Доступен по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/624> (дата обращения 14.09.2021).
- Ковалев А.В., Бондарчук С.В. Качество жизни пациентов с анемией, пути коррекции // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2019. Т. 38, No. S1–3. С. 117–121.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019. № 1 (75). С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37

## REFERENCES

- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. *New Eng J Med.* 2005;352(10):1011–1023.
- Sakhin VT, Grigoriev MA, Kryukov EV, et al. Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Oncohematology.* 2020;15(4):82–90. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90
- Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, Kazakov SP, Rukavitsyn OA. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology.* 2018;13(1):45–53. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
- Panahova DZ. Anaemia of chronic diseases. *The bulletin of hematology.* 2017;13(1):33–39. (In Russ.)
- Sakhin VT, Kryukov EV, Grigor'yev MA, et al. Features of the secretion of interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$  and their influence on the development of anemia of chronic diseases in patients with rheumatic pathology. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.* 2021;4(2):26–33. (In Russ.)

6. Sakhin VT. *Anemia of Chronic Disease*. Kryukov EV, ed. Moscow; 2020. 160 p. (In Russ.)
7. Ganz T, Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434–1443.
8. Skikne B, Punnonen K, Caldron P, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86(11):923–927.
9. Romanenko NA. Anemia in patients with oncohematological diseases: features of pathogenesis, methods of correction, quality of life. D.Sc. (Medicine) thesis. 14.01.21. Saint Petersburg; 2015. 299 p. (In Russ.)
10. Rumyantsev AG, Maschan AA, Demikhov VG, et al. *Anemia in malignant neoplasms*. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 37 p. (In Russ.) Available at: [www.https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/624\\_1](http://www.https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/624_1) (accessed 10.05.2021).
11. Kovalev AV, Bondarchuk SV. Quality of life in patients with anemia, ways of treatment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(S1–3):117–121. (In Russ.)
12. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases – features of pathogenesis and an attempt at classification. *Pacific Medical Journal*. 2019;1(75):33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37

## ОБ АВТОРАХ

**\*Сергей Валерьевич Бондарчук**; адрес: 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72 лит. А; ORCID: <https://0000-0003-2990-8621>; eLibrary SPIN: 4729-7234; Author ID: 56584162900; Researcher ID: M-7072-2016; e-mail: dokbond@mail.ru

**Константин Петрович Головко**, докт. мед. наук; ORCID: <https://0000-0002-1584-1748>; eLibrary SPIN: 2299-6153; Author ID: 299461; Researcher ID: C-6865-2017; e-mail: labws@mail.ru

**Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://0000-0001-8408-5301>; eLibrary SPIN: 5437-3457; Scopus Author ID: 36185599800; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Sergey V. Bondarchuk**; address: 72 lit A, Kondrat'evskiy av., Saint Petersburg, Russia, 195271; ORCID: <https://0000-0003-2990-8621>; eLibrary SPIN: 4729-7234; Author ID: 56584162900; Researcher ID: M-7072-2016; e-mail: dokbond@mail.ru

**Konstantin P. Golovko**, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: <https://0000-0002-1584-1748>; eLibrary SPIN: 2299-6153; Author ID: 299461; Researcher ID: C-6865-2017; e-mail: labws@mail.ru

**Dmitriy V. Ovchinnikov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://0000-0001-8408-5301>; eLibrary SPIN: 5437-3457; Scopus Author ID: 36185599800; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

# Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование

© Е.В. Збышевская<sup>1</sup>, Т.И. Макеева<sup>1</sup>, Ф.И. Битакова<sup>1, 2</sup>, М.Н. Бахолдина<sup>2</sup>, Е.В. Сивцова<sup>2</sup>,  
Г.М. Семенова<sup>2</sup>, О.Б. Зайцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

Примерно в 30 % случаев Sars-CoV-2-пневмония осложняется поражениями сердечно-сосудистой системы — инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии, инсультом, часто приводящими к летальным исходам. Данных о взаимосвязи клинических проявлений и структурных изменений сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции пока немного. Материалом для исследования послужили данные историй болезни и аутопсий 185 пациентов, страдавших инфекцией COVID-19 в период с сентября по декабрь 2020 г. У умерших пациентов регистрировались более высокий процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, и низкий уровень сатурации кислородом на момент госпитализации. Большинство пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, многие из них страдали сахарным диабетом, хронической болезнью почек и онкологическими заболеваниями. Выраженное течение системного иммунного воспаления проявлялось высоким средним уровнем таких показателей, как D-димер, ферритин, С-реактивный белок, и фибриноген. Среди причин летального исхода преобладала дыхательная недостаточность на фоне инфекционно-токсического шока. Поражение сердечно-сосудистой системы проявлялось развитием острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острым нарушением мозгового кровообращения. Оценка данных патологоанатомического исследования выявила большую распространенность острого нарушения мозгового кровообращения и меньшую частоту развития тромбоэмболии легочной артерии и острого инфаркта миокарда. При гистологическом исследовании поражение сердечно-сосудистой системы представлено прямым повреждением миокарда в виде микроцитолиза кардиоцитов с развитием некротических участков. Данные, полученные при анализе результатов исследования, позволяют сделать выводы о взаимосвязи тяжести течения новой коронавирусной инфекции и частоты поражения сердечно-сосудистой системы, а также высказать предположения об отдельных звеньях патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 (1 рис., 2 табл., библиограф.: 10 ист.).

**Ключевые слова:** D-димер; новая коронавирусная инфекция; острое нарушение мозгового кровообращения; острый инфаркт миокарда; тромбоэмболия легочной артерии; тропонин; ферритин.

## Как цитировать:

Збышевская Е.В., Макеева Т.И., Битакова Ф.И., Бахолдина М.Н., Сивцова Е.В., Семенова Г.М., Зайцева О.Б. Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

# Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronoviral infection COVID-19. Clinical and morphological study

© Elizaveta V. Zbyshevskaya<sup>1</sup>, Tatyana I. Makeeva<sup>1</sup>, Fatima I. Bitakova<sup>1, 2</sup>,  
Marina N. Bakholdina<sup>2</sup>, Elena V. Sivtsova<sup>2</sup>, Galina M. Semenova<sup>2</sup>, Olga B. Zaytseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

In about 30% of cases, Sars-CoV-2 pneumonia is complicated by damage to the cardiovascular system – myocardial infarction, pulmonary embolism, strokes, which are often fatal. There is still little data on the relationship between clinical manifestations and structural changes in the cardiovascular system during a new coronavirus infection. The material for the study was the data of the case histories and autopsies of 185 patients suffering from COVID-19 infection in the period September–December 2020. In the deceased patients, a higher percentage of lung tissue damage was recorded on CT data, and a low level of oxygen saturation at the time of hospitalization. Most of the patients had a history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and cancer. The pronounced course of systemic immune inflammation was manifested by a high average level of indicators such as D-dimer, ferritin, C-reactive protein and fibrinogen. Among the causes of death, respiratory failure prevailed against the background of infectious-toxic shock. Damage to the cardiovascular system was manifested by the development of acute myocardial infarction, pulmonary embolism, stroke. Evaluation of the data of postmortem examination revealed a higher prevalence of stroke and a lower incidence of pulmonary embolism and acute myocardial infarction. In a histological study, damage to the cardiovascular system is represented by direct damage to the myocardium in the form of microcytolysis of cardiomyocytes with the development of necrotic areas. The data obtained from the analysis of the study results allow us to draw conclusions about the relationship between the severity of the course of a new coronavirus infection and the frequency of damage to the cardiovascular system, as well as make assumptions about individual links in the pathogenesis of cardiovascular disease in COVID-19 (1 figure, 2 tables, bibliography: 10 refs).

**Keywords:** acute cerebrovascular accident; acute myocardial infarction; D-dimer; ferritin; new coronavirus infection; pulmonary embolism; troponin.

#### To cite this article:

Zbyshevskaya EV, Makeeva TI, Bitakova FI, Bakholdina MN, Sivtsova EV, Semenova GM, Zaytseva OB. Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronoviral infection COVID-19. Clinical and morphological study. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):63–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>

Received: 05.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванная новым тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), стала причиной внезапного и существенного увеличения числа госпитализаций по поводу пневмонии с полиорганный недостаточностью во всем мире [1, 2]. Хотя COVID-19 в первую очередь является тяжелым респираторным заболеванием, часто наблюдается острое повреждение миокарда [2, 3]. В свою очередь, ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания предрасполагают к повреждению миокарда, вызванному SARS-CoV-2, и увеличению смертности, связанной с COVID-19 [4–6]. Патогенез органических поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами взаимосвязанных между собой факторов, образующих порочный патологический круг: первый — цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки; второй — цитокиновый шторм, оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды и вызывающий воспалительную реакцию и коагулопатию; третий фактор — нарушения свертывания крови, сопровождаемые развитием тромбозов и кровоизлияний [3–6]. Проблема своевременного выявления поражения сердечно-сосудистой системы при инфекции COVID-19 чрезвычайно актуальна для мирового здравоохранения. Данный факт определяет важность и необходимость сопоставления данных патологоанатомических исследований с клинической оценкой поражения сердечно-сосудистой системы для совершенствования лечебно-диагностической тактики и уменьшения летальности в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 [1, 3, 7].

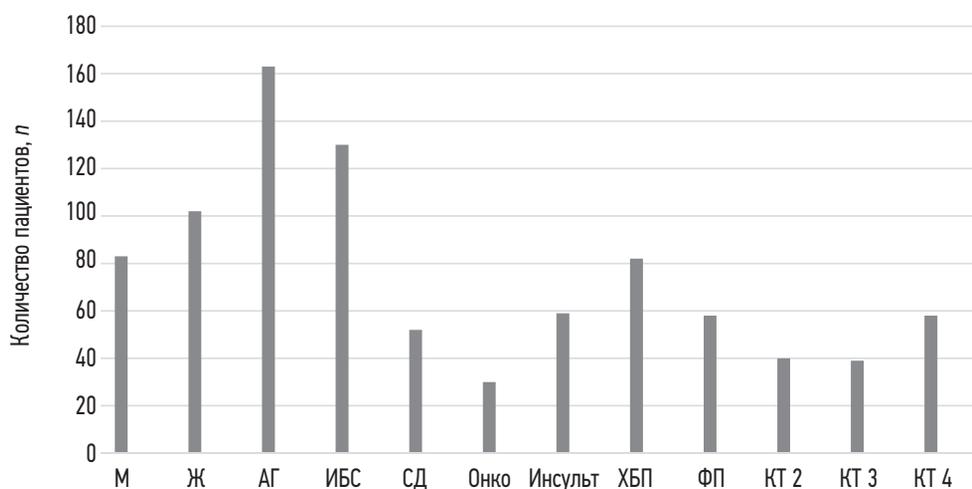
*Цель исследования* — определение взаимосвязи между патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы у пациентов, умерших от инфекции COVID-19, с клинической симптоматикой, биохимическими показателями, данными патологоанатомического и гистологического исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для данной работы послужили истории болезни, данные патологоанатомического исследования и аутопсийный материал 185 пациентов, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции в Городской Покровской больнице за период с сентября по декабрь 2020 г. Диагноз был подтвержден ПЦР-тестом у 71 %, у остальных пациентов он был поставлен на основании данных клиники и компьютерной томографии (КТ) легких.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил 74,9 лет, среди них 55,8 % женщин и 44,2 % мужчин. Женщины были статистически достоверно старше, чем мужчины ( $p < 0,0001$ ). Распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ было представлено следующим образом: КТ 0 — 6,39 %; КТ 1 — 21,5; КТ 2 — 23,3; КТ 3 — 25,1 и КТ 4 — 23,7 %. Средний койко-день стационарного лечения составлял 9,37 сут, средний срок от начала заболевания до поступления в стационар составил 5,9 дней. При оценке факторов тяжелого течения инфекции и высокого риска неблагоприятного прогноза сатурация кислородом менее 90 % при поступлении в стационар регистрировалась у 108 пациентов (58 %). Сопутствующие заболевания имелись почти у всех умерших пациентов, но наиболее частым была артериальная гипертензия, за ней следовали ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и хроническая болезнь почек (см. рисунок). Встречаемость фибрилляции предсердий (ФП) составляла 33 %, что согласуется с данными других исследований, согласно которым среди пациентов с COVID-19 ФП выявлялась от 19 до 21 % всех случаев и чаще встречалась у пациентов с тяжелым течением заболевания, а среди умерших наблюдалась в 44 % случаев [3, 5]. Изменения основных показателей системного иммунного воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин), коагулограммы



**Рисунок.** Клинико-anamнестическая характеристика исследуемой группы

**Таблица 1.** Оценка показателей системного воспаления у пациентов исследуемой группы

| Показатель     | Mean     | Median   | Min     | Max      | Low Q    | Upper Q  | Std. Dev | Std. Error |
|----------------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|------------|
| Тропонин       | 1957,321 | 54,900   | 0,0000  | 50000,00 | 16,2000  | 243,400  | 6856,396 | 644,9955   |
| D-димер        | 4326,412 | 1509,000 | 0,0000  | 53700,00 | 616,0000 | 4024,000 | 8207,581 | 696,1580   |
| СРБ            | 140,611  | 123,950  | 0,0000  | 469,00   | 75,7600  | 192,790  | 92,150   | 7,4257     |
| Ферритин       | 1258,005 | 760,500  | 0,0000  | 4772,00  | 448,8500 | 1880,000 | 1101,528 | 110,1528   |
| Тромбоциты     | 179,030  | 161,500  | 5,0000  | 670,00   | 106,0000 | 221,500  | 112,886  | 8,7094     |
| Лейкоциты      | 15,072   | 13,280   | 1,8000  | 57,14    | 9,3000   | 19,400   | 8,755    | 0,6715     |
| Нейтрофилы     | 13,775   | 11,405   | 0,8000  | 94,20    | 7,9000   | 17,900   | 10,564   | 0,8404     |
| Лимфоциты      | 1,536    | 0,755    | 0,0300  | 32,00    | 0,5000   | 1,160    | 3,606    | 0,2868     |
| Прокальцитонин | 1,349    | 0,485    | 0,0400  | 12,75    | 0,2150   | 0,935    | 2,706    | 0,5113     |
| Фибриноген     | 18,234   | 4,750    | 1,1400  | 1205,00  | 3,3550   | 6,625    | 125,115  | 13,0441    |
| КФК            | 737,859  | 264,350  | 17,6000 | 13452,00 | 114,1000 | 764,300  | 1510,346 | 122,5052   |

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; КФК — креатинфосфокиназа.

**Таблица 2.** Сравнительная оценка причин летального исхода по данным истории болезни и патологоанатомического заключения

| Показатель               | Клинический диагноз | Патологоанатомический диагноз |
|--------------------------|---------------------|-------------------------------|
| ОРДС, <i>n</i> (%)       | 174 (94)            | 154 (83)                      |
| ОИМ, <i>n</i> (%)        | 17 (9)              | 23 (12)                       |
| ТЭЛА, <i>n</i> (%)       | 54 (29)             | 11 (6)                        |
| ОНМК, <i>n</i> (%)       | 7(3,8)              | 23 (12)                       |
| ИЗ, <i>n</i> (%)         | —                   | 3 (1,6)                       |
| Перикардит, <i>n</i> (%) | —                   | 2 (1)                         |
| Энцефалит, <i>n</i> (%)  | —                   | 1 (0,5)                       |
| Менингит, <i>n</i> (%)   | —                   | 1 (0,5)                       |
| ПЦР +, <i>n</i> (%)      | 132 (71)            | 120 (65)                      |

Примечание. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИЗ — инфекционный эндокардит.

(фибриноген, D-димер) и ряда провоспалительных маркеров представлены в табл. 1.

Выраженное течение системного иммунного воспаления и прокоагуляционная активность проявлялись высоким средним уровнем таких показателей, как D-димер — 4,326 нг/мл, ферритин — 1258 мкг/л, СРБ — 140,6 мг/л, фибриноген — 18,23 г/л, при этом уровень прокальцитонина составлял 1,34 мг/л. Высокий уровень тропонина являлся отражением как непосредственного повреждения миокарда при максимальных значениях — 50000 пкг/мл, так и остротой системного воспалительного ответа при средних значениях 1957,3 пкг/мл. Выявленная лимфоцитопения  $0,7 \times 10^9$ /л и снижение значений тромбоцитов  $179,03 \times 10^9$ /л у пациентов с летальным исходом согласуются с данными других авторов [3].

Основные причины смерти COVID-19 по данным патологоанатомического заключения приведены в табл. 2.

Основная причина летального исхода в наблюдаемой группе по клиническим данным: дыхательная недостаточность

на фоне инфекционно-токсического шока — 174 (94 %); с поражением сердечно-сосудистой системы: ОИМ — 17 (9 %); ТЭЛА — 54 (29 %); ОНМК — 7 (3,8 %); ОИМ + ТЭЛА — 16 (9 %); ОИМ + ОНМК + ТЭЛА — 7 (3,8 %). При этом, по данным патологоанатомического исследования, отмечается статистически значимо меньшее количество подтвержденных диагнозов ТЭЛА — 23 (12 %) (из них ТЭЛА — 9, тромбозы мелких ветвей ЛА — 14), ОИМ — 11 (6 %), в то время как выявлено значимо большее количество ОНМК — 23 (12 %). Невысокая встречаемость прижизненно диагностированных ОНМК, вероятно, связана с тяжелым течением инфекции и маскированием клинической симптоматики явлениями инфекционно-токсического шока. Кроме того, при проведении патологоанатомического исследования установлены поражения сердечно-сосудистой системы: инфекционный эндокардит, гнойный перикардит, разрыв аневризмы аорты.

При гистологическом исследовании поражение сердечно-сосудистой системы представлены прямым повреждением миокарда в виде микроцитоза

кардиомиоцитов с развитием некротических участков в 64 (35 %) случаях, гистологически определяется участок некроза миокарда с лизисом и фрагментацией кардиомиоцитов, отсутствием ядер, массивной лейкоцитарной инфильтрацией и сосудистым полнокровием. Развитие гемморагического синдрома наблюдалось в 73 (39 %) случаев, выраженная паренхиматозная дистрофия внутренних органов — у 143 (77 %) пациентов. Зарегистрированы единичные случаи поражения головного мозга в виде энцефалита — 1 (0,5 %) и гнойного менингита — 1 (0,5 %). Обращает на себя внимание то, что у большинства больных на вскрытии обнаруживают увеличение размеров и массы сердца (400 г и выше). Процент подтверждения COVID-19 по данным аутопсийного материала составляет 65 %.

## ВЫВОДЫ

Раскрытие патологической основы COVID-19 имеет важное значение для понимания патофизиологии заболевания и воздействия вируса на сердечно-сосудистую систему. Структурные и гистологические изменения миокарда и головного мозга связаны как с развитием острого

системного воспалительного ответа, так и с прямым повреждающим воздействием вируса на кардиомиоциты. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы у умерших больных с Sars-CoV-2-пневмонией обусловлены тяжестью коморбидной патологии, степенью выраженности воспалительного процесса, интоксикацией, площадью поражения легочной ткани, склонностью к повышенной свертываемости крови и тромботическими осложнениям.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций коморбидных пациентов, инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 3. С.: 4358. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
2. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 19. P. 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
3. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 // *Кардиология.* 2021. Т. 61, № 4. С. 15–23. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408
4. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина.* 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
5. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations // *Cardiovasc. Pathol.* 2021. No. 50. P. 107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300
6. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Aging. Male.* 2020. Vol. 23, No. 5. P. 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
7. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series // *Lancet.* 2020. Vol. 396, No. 10247. P. 320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // *Артериальная гипертензия.* 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
9. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
10. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4358. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
2. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388
3. Sugraliyev AB. Cardiac Involvement in COVID-19. *Kardiologija.* 2021;61(4):15–23. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408

## REFERENCES

4. Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.) DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
5. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;50:107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300
6. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
7. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396(10247):320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
8. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial Hypertension*. 2016;22(1): 41–51. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
9. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
10. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmacc.2020.2.88-91

## ОБ АВТОРАХ

**\*Елизавета Владимировна Збышевская**, канд. мед. наук;  
адрес: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: <https://0000-0002-2565-3548>; eLibrary SPIN: 7761-0942;  
e-mail: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

**Татьяна Ивановна Makeeva**, докт. мед. наук;  
ORCID: <https://000-0003-3819-486X>; eLibrary SPIN: 4915-3109;  
e-mail: Tatyana.Makeeva@szgmu.ru

**Фатима Измаиловна Битакова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://0000-0001-6637-8266>; eLibrary SPIN: 8624-7193;  
e-mail: Fatima.Bitakova@szgmu.ru

**Марина Николаевна Бахолдина**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Елена Владимировна Сивцова**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Галина Михайловна Семенова**, канд. мед. наук;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Ольга Борисовна Зайцева**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Elizaveta V. Zbyshevskaya**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015;  
ORCID: <https://0000-0002-2565-3548>; eLibrary SPIN: 7761-0942;  
e-mail: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

**Tatyana I. Makeeva**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://000-0003-3819-486X>; eLibrary SPIN: 4915-3109;  
e-mail: Tatyana.Makeeva@szgmu.ru

**Fatima I. Bitakova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://0000-0001-6637-8266>; eLibrary SPIN: 8624-7193;  
e-mail: Fatima.Bitakova@szgmu.ru

**Marina N. Bakholdina**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Elena V. Sivtsova**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Galina M. Semenova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

**Olga B. Zaytseva**;  
e-mail: hospital@pokrovskaya.org

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79416>

## Дифференциальная диагностика состояний работоспособности у лиц молодого возраста, перенесших COVID-19-инфекцию

© И.М. Улюкин, А.А. Сечин, В.В. Рассохин, Е.С. Орлова, А.А. Шуклина

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

**Цель:** оценить особенность состояния работоспособности в процессе реабилитации у лиц молодого возраста после перенесенной COVID-19-инфекции.

**Материалы и методы:** Обследованы 62 реконвалесцента, перенесших COVID-19, мужчины в возрасте  $22,83 \pm 0,37$  года, через 90 дней после выписки из стационара. Основными клиническими формами COVID-19 в этом исследовании были инapparантная форма (20 человек — 32,25 %), острая респираторная вирусная инфекция (22 человека — 35,49 %), пневмония без дыхательной недостаточности (20 человек — 32,25 %). Диагностика всех клинических случаев COVID-19, обследование, лечение и выписка больных из стационара проводились в соответствии с нормативными документами. Психодиагностическое исследование было проведено по опроснику «Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности» А.Б. Леоновой и С.Б. Величковой. У всех обследованных было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты и их обсуждение:** В большинстве случаев во всех группах степень выраженности состояний работоспособности расценивается как низкая, что, вероятно, обусловлено астеническим синдромом после перенесенного заболевания и психологической усталостью, связанной, в частности, с наличием синдрома посттравматического стрессового расстройства.

**Заключение:** Состояния сниженной работоспособности и результативности профессиональной деятельности весьма разнообразны, поэтому особенности психического состояния можно понять только на основе выявления реально действующих мотивов деятельности, которые выражаются в рефлексивных оценках реальной ситуации и поведения индивида с учетом их эмоциональной окраски. Поэтому для обоснования коррекционно-восстановительных мероприятий в случае состояния сниженной работоспособности и результативности профессиональной деятельности необходима дифференцированная оценка данных состояний, требующая работы многопрофильной реабилитационной команды (2 табл., библи.: 32 ист.).

**Ключевые слова:** дифференциальная диагностика состояний работоспособности; COVID-19; лица молодого возраста; монотония; напряженность/стресс; психическое пресыщение; утомление.

### Как цитировать:

Улюкин И.М., Сечин А.А., Рассохин В.В., Орлова Е.С., Шуклина А.А. Дифференциальная диагностика состояний работоспособности у лиц молодого возраста, перенесших COVID-19 инфекцию // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79416>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79416>

# Differential diagnosis of states of operability in young people who have had COVID-19 infection

© Igor M. Ulyukin, Aleksey A. Sechin, Vadim V. Rassokhin, Elena S. Orlova, Alyona A. Shuklina

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

**AIM:** to assess the peculiarity of the state of working capacity in the process of rehabilitation in young people after suffering COVID-19 infection.

**MATERIALS AND METHODS:** We examined 62 convalescents who underwent COVID-19 (men aged  $22.83 \pm 0.37$  years) 90 days after discharge from the hospital. The main clinical forms (CF) of COVID-19 in this study were inapparent form (20 people – 32.25%), acute respiratory viral infection (22 people – 35.49%), pneumonia without respiratory failure (20 people – 32.25%). The diagnostics of all clinical cases of COVID-19, examination, treatment and discharge of patients from the hospital were carried out in accordance with the regulatory documents. The psychodiagnostic study was carried out according to the Questionnaire “Differential Diagnosis of Conditions of Decreased Performance” by A.B. Leonova and S.B. Velichkovskaya. All surveyed received voluntary informed consent to participate in the study.

**RESULTS:** In most cases, in all groups, the degree of severity of states of working capacity is regarded as low, which is probably due to asthenic syndrome after a previous illness, and psychological fatigue, due, in particular, to the presence of post-traumatic stress disorder syndrome.

**CONCLUSION:** The states of reduced working capacity and the effectiveness of professional activity are very diverse, therefore, the peculiarities of the mental state can be understood only on the basis of identifying really acting motives of activity, which are manifested in reflexive assessments of the real situation and the behavior of the individual, taking into account their emotional coloring. Therefore, in order to substantiate corrective and rehabilitation measures in the case of a state of reduced working capacity and the effectiveness of professional activity, a differentiated assessment of these conditions is required, which requires the work of a multidisciplinary rehabilitation team (2 tables, bibliography: 32 refs).

**Keywords:** COVID-19; differential diagnosis of states of operability; fatigue; mental satiety; monotony; tension/stress; young people.

**To cite this article:**

Ulyukin IM, Sechin AA, Rassokhin VV, Orlova ES, Shuklina AA. Differential diagnosis of states of operability in young people who have had COVID-19 infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):69–75. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79416>

Received: 04.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что глобальное и стремительное распространение заболевания *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* оказало огромное влияние на все отрасли здравоохранения во всем мире [1, 2].

Спустя некоторое время после начала пандемии стали появляться сообщения о длительно наблюдающихся клинических симптомах [3], называемых «длительный COVID», о сохраняющихся изменениях функции легких и рентгенологических изменениях в них [4]. Считается, что COVID-19 связан с повышенным риском тромбоза [5], но сохранение после выписки из стационара, в частности, изменений на рентгенограммах повышает вероятность развития фиброза легких. Эти данные коррелируют с результатами исследований по длительному сроку выявления нарушений у выживших после SARS-инфекции [6, 7].

Традиционно различают COVID-19 легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, при этом тяжелому течению заболевания у COVID-19-пациентов могут способствовать функциональное повреждение CD4-лимфоцитов и чрезмерное истощение популяции CD8-лимфоцитов [8], что находит свое отражение в соматопсихической деятельности реконвалесцентов.

Проблема астенических состояний остается актуальной и очень сложной в клинической практике любого врача [9]. Так, показано, что течение артериальной гипертензии у больных, подвергающихся хроническому психоэмоциональному напряжению, характеризуется более высокими показателями кортизола, адренокортикотропного гормона и психологических маркеров стресса относительно групп сравнения при стаже работы до 7 лет и значительным их снижением при продолжительности трудовой деятельности от 8 до 15 лет, что свидетельствует об определенной адаптации к сложившейся ситуации [10]. На примере пациентов, перенесших тяжелое оперативное вмешательство в виде аортокоронарного шунтирования, отмечена прямая корреляционная связь между степенью нарушения когнитивных нарушений, умственной и физической работоспособностью [11], которая поддается медикаментозной коррекции [12]. Установлено прогрессирование всех видов утомления как по мере выраженности стадий, так и по мере увеличения длительности ВИЧ-инфекции вне зависимости от получения специфической терапии [13].

Считается также, что функциональное состояние центральной нервной системы людей (которое обуславливает и здоровье, и работоспособность человека) зависит от региона проживания обследованных лиц, так как нервная система реагирует на неблагоприятные изменения в окружающей среде функциональными расстройствами в виде нарушения психовегетативного обеспечения адаптационных возможностей организма [14]. К примеру, в некоторых регионах нашей страны функциональное состояние центральной нервной системы молодых людей

в большинстве случаев находится на уровне «сниженной» и «незначительно сниженной» работоспособности (что проявляется высокой нервно-психической напряженностью, повышенной утомляемостью, сниженной работоспособностью, ослабленными вниманием и концентрацией) [15].

Применительно к COVID-19 отмечено, что в ходе госпитализации помимо других симптомов астения отмечена у 60 % таких больных [16].

*Цель* — определить особенности состояния работоспособности в процессе реабилитации у лиц молодого возраста после перенесенной COVID-19-инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 62 реконвалесцента, перенесших COVID-19 (мужчины в возрасте  $22,83 \pm 0,37$  года). До заражения SARS-CoV-2 обследованные лица были практически здоровы (т. е., возможно, у них были некоторые ранее не диагностированные отклонения от нормы, существенно не сказывающиеся на самочувствии, соматическом состоянии и работоспособности). Основными клиническими формами COVID-19 (КФ) в нашем исследовании были инаппарантная форма (ИФ, 20 чел. — 32,26 %), острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (22 чел. — 35,48 %), пневмония без дыхательной недостаточности (П) (20 чел. — 32,26 %). Клинически выраженные формы заболевания были легкого и средне-тяжелого течения, осложнений, вызванных основным заболеванием, не диагностировано. Диагнозы во всех клинических случаях COVID-19 были подтверждены в соответствии с существующими рекомендациями, обследование, лечение и выписка больных из стационара проводились в соответствии с нормативными документами [1]. Значимых сопутствующих заболеваний у пациентов диагностировано не было.

Дифференциальная диагностика состояний работоспособности была проведена через 90 дней после выписки из стационара по опроснику «Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности» («ДОРС») А.Б. Леоновой и С.Б. Величковой [17], который является модифицированной версией немецкого теста BMSII (авторы Н.Е. Plath, Р. Richter [18]), используемого для оценки степени тяжести труда в разных видах профессиональной деятельности.

Опросник выделяет четыре степени выраженности симптомов следующих психических состояний, влияющих на работоспособность человека:

1. Монотония (состояние сниженного сознательного контроля за исполнением деятельности, возникающее в ситуациях однообразной работы с частым повторением стереотипных действий и обедненной внешней средой, сопровождающееся переживанием скуки/сонливости и доминирующей мотивацией к смене деятельности).

2. Психическое пресыщение (состояние неприятия слишком простой и субъективно неинтересной

**Таблица 1.** Тестовые нормы для опросника «ДОРС»

| Степень выраженности симптомов психических состояний, влияющих на работоспособность | ИМ, баллов | ИП, баллов | ИС, баллов | ИУ, баллов |
|---|------------|------------|------------|------------|
| Низкая  | До 15      | До 16      | До 16      | До 15      |
| Умеренная   | 16–25      | 17–24      | 17–24      | 16–25      |
| Выраженная  | 26–30      | 25–30      | 25–30      | 26–31      |
| Высокая   | 31 и более | 31 и более | 31 и более | 32 и более |

или малоосмысленной деятельности, которое проявляется в выраженном стремлении прекратить работу (отказ от деятельности) или во внесении разнообразия в заданный стереотип исполнения).

3. Напряженность/стресс (состояние повышенной мобилизации психологических и энергетических ресурсов, развивающееся в ответ на повышение сложности или субъективной значимости деятельности, с доминированием мотивации на преодоление затруднений, реализуемой как в продуктивной, так и в деструктивной форме — преобладание мотивов самосохранения или психологической защиты).

4. Утомление (состояние истощения и дискоординации в протекании основных реализующих деятельность процессов, развивающееся вследствие продолжительного и интенсивного воздействия рабочих нагрузок, с доминирующей мотивацией на завершение работы и отдых).

Тестовые нормы для индекса монотонии (ИМ), индекса пресыщения (ИП), индекса стресса (ИС) и индекса утомления (ИУ) приведены в табл. 1.

Считается, что для полноценной диагностики стресс-синдромов как устойчивых неблагоприятных функциональных состояний важно не только дать дифференцированную оценку по каждому из них, но и определить выраженность их совместной динамики; это позволит определить наличие сдвигов в сторону изменения работоспособности, а также выявить критические составляющие в целостном стресс-синдроме [19].

Подобное исследование в отношении лиц, перенесших COVID-19, проведено впервые.

Оно осуществлялось групповым методом в течение 40 мин. У всех обследованных было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [20]. Статистическая обработка

данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики [21].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели состояний работоспособности приведены в табл. 2. Важно отметить, что в большинстве случаев во всех группах степень выраженности состояния расценивается как низкая.

Показано, что статистической достоверности различия между индексами различных КФ не выявлено ( $p > 0,05$ ), кроме различия показателей ИП между группами ИФ и ОРВИ ( $p = 0,045$ ), что, вероятно, обусловлено психологической усталостью, связанной, в частности, с наличием синдрома посттравматического стрессового расстройства [22].

Важно отметить и взаимосвязи различных сторон работоспособности после перенесенного COVID-19.

Так, в группе ИФ средняя корреляционная связь выявлена между ИМ и ИП ( $r = 0,54$ ), ИМ и ИУ ( $r = 0,61$ ), а сильная — между ИП и ИУ ( $r = 0,84$ ), что обусловлено, видимо, стремлением прекратить работу по причине болезни (просто по факту выявления заболевания, даже в отсутствие клинических симптомов патологии) и психологической усталости вследствие этого на завершение работы и лечение.

В группе ОРВИ все корреляционные связи между индексами состояний имеют средний либо умеренный характер, что отражает астенический характер состояний после перенесенного заболевания.

В группе П средняя корреляционная связь выявлена только между ИМ и ИС ( $r = 0,5$ ) и ИП и ИС ( $r = 0,62$ ), что свидетельствует, вероятно, о переживании по поводу мотивации к смене деятельности на фоне стресса вследствие заболевания (т. е. к необходимости сложного лечения) и отказе от обычной жизнедеятельности по причине нахождения в стационаре.

**Таблица 2.** Показатели работоспособности лиц, перенесших COVID-19, по опроснику «ДОРС», баллов ( $M \pm m$ )

| Степень выраженности показателей работоспособности | КФ COVID-19 | Индексы показателей работоспособности |              |              |              |
|--|-------------|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|  |             | ИМ                                    | ИП           | ИС           | ИУ           |
| Низкая   | ИФ          | 14,55 ± 2                             | 11,8 ± 1,64  | 15,95 ± 2,26 | 13,7 ± 2,0   |
|  | ОРВИ        | 15,5 ± 2,14                           | 14,32 ± 3,55 | 13,32 ± 2,62 | 15,86 ± 5,94 |
|  | П           | 14,2 ± 1,9                            | 13,15 ± 2,28 | 15,0 ± 2,9   | 13,9 ± 4,38  |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полагают, что состояния сниженной работоспособности и результативности профессиональной деятельности весьма разнообразны, поэтому особенности психического состояния (оно считается отражением того наличного потенциала внутренних ресурсов человека, который актуализируется или доступен для актуализации в процессе выполнения работы в текущей ситуации [23]) можно понять только на основе выявления реально действующих мотивов деятельности, которые выражаются в рефлексивных оценках реальной ситуации и поведения индивида с учетом их эмоциональной окраски.

В частности, опыт работы с больными другими коронавирусными инфекциями на раннем этапе настоящей пандемии уже показал, что пациенты с COVID-19 также могут быть подвержены риску психических нарушений и когнитивной дисфункции [24]. В настоящее время клинические данные подтверждают сходные осложнения после COVID-19-инфекции разной степени выраженности [25–27]. В частности, могут наблюдаться отклонения в поведении и возникновение таких симптомов, как возбуждение, замешательство, невнимательность и дезориентация, которые прямо влияют на работоспособность [28]. Здесь важно отметить выявленную сильную взаимосвязь общих нейровоспалительных реакций COVID-19-инфекции и болезни Альцгеймера, что обусловлено, очевидно, не столько вероятностью прямого повреждения мозга вирусом SARS-CoV-2, сколько возможным повреждением микрососудов мозга этим

вирусом [29]. Считается, что подобные исследования в конечном итоге могут привести к определению биомаркеров сыворотки крови, которые позволят идентифицировать пациентов с высоким риском COVID-19-неврологических осложнений.

Поэтому для обоснования коррекционно-восстановительных мероприятий в случае состояния сниженной работоспособности и результативности профессиональной деятельности необходима дифференцированная оценка данных состояний, требующая работы многопрофильной реабилитационной команды, лечения основного заболевания и медикаментозной профилактики возможных на этом фоне осложнений [29–32].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад в концепцию и план исследования — И.М. Улюкин, А.А. Сечин, В.В. Рассохин. Вклад в сбор данных — И.М. Улюкин, А.А. Сечин, Е.С. Орлова, А.А. Шуклина. Вклад в анализ данных и выводы — И.М. Улюкин, В.В. Рассохин. Вклад в подготовку рукописи — И.М. Улюкин, А.А. Сечин, В.В. Рассохин, Е.С. Орлова, А.А. Шуклина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021. М., 2021. 225 с.
2. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br. J. Dermatol.* 2020. Vol. 183, No. 1. P. 71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* 2020. Vol. 324, No. 6. P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Mo X., Jian W., Su Z., et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55, No. 6. P. 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
5. Langer F., Kluge S., Klamroth R., Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis // *Hamostaseologie.* 2020. Vol. 40, No. 3. P. 264–269. DOI: 10.1055/a-1178-3551
6. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T., et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors // *Thorax.* 2005. Vol. 60, No. 5. P. 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205
7. Nakayama A., Takayama N., Kobayashi M., et al. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era // *Environ. Health Prev. Med.* 2020. Vol. 25, No. 1. P. 48. DOI: 10.1186/s12199-020-00885-2
8. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients // *Cell Mol. Immunol.* 2020. Vol. 17, No. 5. P. 541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
9. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача // *РМЖ.* 2016. № 13. С. 824–829.
10. Ермакова М.А., Афтанас Л.И., Шпагина Л.А. Характеристика психофизиологических маркеров стресса у больных артериальной гипертензией в зависимости от степени профессионального риска // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2014. Т. 34, № 4, С. 36–41.
11. Александров П.В., Перепеч Н.Б., Мисюра О.Ф. Толерантность к физической нагрузке и умственная работоспособность пациентов на втором этапе реабилитации после операции аортокоронарного шунтирования // *CardioСоматика.* 2017. Т. 8, № 3. С. 16–21. DOI: 10.26442/2221-7185\_8.3.16-21
12. Александров П.В., Перепеч Н.Б. Влияние триметазида на восстановление физической и умственной работоспособности пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, на II этапе реабилитации // *CardioСоматика.* 2017. Т. 8, № 1. С. 109–113.

13. Улюкин И.М., Болахан В.Н., Орлова Е.С., и др. Физическое, умственное и хроническое утомление больных, пораженных вирусом иммунодефицита человека // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 1 (53). С. 106–109.
14. Бартош Т.П., Бартош О.П. Функциональное состояние центральной нервной системы девочек 15–17 лет с разным уровнем нервно-психической адаптации // Вестник психофизиологии. 2018. № 1. С. 114–116.
15. Литовченко О.Г., Максимова А.С., Барсегян С.Т. Характеристика функционального состояния центральной нервной системы студентов медицинской специальности, проживающих в условиях Среднего Приобья // Психология. Психофизиология. 2020. Т. 13, № 1. С. 88–94. DOI: 10.14529/jpps200110
16. Lapostolle F., Schneider E., Vianu I., et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study // Intern. Emerg. Med. 2020. Vol. 15, No. 5. P. 813–817. DOI: 10.1007/s11739-020-02379-z
17. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. 336 с.
18. Plath H.E., Richter P. Ermuedung\_Monotonie\_Saetting\_Stress. BMS-Handanweisung. Berlin: Psychodiagn. Zentrum Humboldt-Univ., 1984. 240 p.
19. Леонова А.Б. Основные подходы к изучению профессионального стресса // Вестник МГУ (сер. 14 «Психология»). 2000. № 3. С. 4–21.
20. Совет Европы: Конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. 2-е изд., доп. СПб.: Гражданский контроль, 2002. 36 с.
21. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2011. 318 с.
22. Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection // Neurotox. Res. 2020. Vol. 38, No. 1. P. 1–7. DOI: 10.1007/s12640-020-00219-8
23. Леонова А.Б., Величковская С.Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности. В кн.: Психология психических состояний / под ред. А. О. Прохорова. Вып. 4. Казань: ЦИТ, 2002. С. 326–343.
24. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry. 2020. Vol. 7, No. 7. P. 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
25. Zhou H., Lu S., Chen J., et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients // J. Psychiatr. Res. 2020. No. 129. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
26. Meppiel E., Peiffer-Smadja N., Maury A., et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol. 27, No. 3. P. 458–466. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.005
27. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // Lancet Psychiatry. 2021. Vol. 8, No. 5. P. 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
28. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, No. 23. P. 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
29. Zhou Y., Xu J., Hou Y., et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment // Alzheimers Res. Ther. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 110. DOI: 10.1186/s13195-021-00850-3
30. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
31. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1 (75). С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
32. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91

## REFERENCES

1. *Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19)*. Version 11 from 07.05.2021. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.)
2. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
5. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):264–269. DOI: 10.1055/a-1178-3551
6. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205
7. Nakayama A, Takayama N, Kobayashi M, et al. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era. *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):48. DOI: 10.1186/s12199-020-00885-2
8. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
9. Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in neurological and family doctor practice. *Russian Medical Journal*. 2016;13: 824–829. (In Russ.)

10. Ermakova MA, Aftanas LI, Shpagina LA. Characteristics of psychophysiological stress markers in patients with arterial hypertension depending on the level of occupational risk. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2014;34(4):36–41. (In Russ.)
11. Aleksandrov PV, Perepech NB, Misiura OF. Tolerance to physical activity and mental performance of patients in the second stage of rehabilitation after aortocoronary bypass surgery. *Cardiosomatics*. 2017;8(3):16–21. (In Russ.) DOI: 10.26442/2221-7185\_8.3.16-21
12. Aleksandrov PV, Perepech NB. The influence of trimetazidine on recovery of functional and mental capacity in patients undergoing II stage of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting. *Cardiosomatics*. 2017;8(1):109–113. (In Russ.)
13. Ulyukin IM, Bolekhan VN, Orlova ES, et al. Physical, mental, chronic fatigue of patients affected with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;1(53):106–109. (In Russ.)
14. Bartosh TP, Bartosh OP. Functional state of the central nervous system girls 15–17 years old with different levels of nervo-mental adaptation. *Psychophysiology News*. 2018;(1):114–116. (In Russ.)
15. Litovchenko OG, Maksimova AS, Barsegyan ST. The functional status of the central nervous system in medical students in the middle Ob region. *Psychology. Psychophysiology*. 2020;13(1):88–94. (In Russ.) DOI: 10.14529/jpps200110
16. Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):813–817. DOI: 10.1007/s11739-020-02379-z
17. Vodopyanova NE. *Psychodiagnostics of stress*. Saint Petersburg: Piter Publisher; 2009. 336 p. (In Russ.)
18. Plath HE, Richter P. *Ermuedung\_Monotonie\_Saetting\_Stress. BMS-Handanweisung*. Berlin: Psychodiagn. Zentrum Humboldt-Univ.; 1984. 240 p.
19. Leonova AB. Basic approaches to studying occupational stress. *Moscow University Psychology Bulletin*. 2000;(3):4–21. (In Russ.)
20. Council of Europe: *Convention for the Protection of Individuals with regard to Automatic Processing of Personal Data*. 2<sup>nd</sup> ed., add. Saint Petersburg: Civil control Publisher; 2002. 36 p. (In Russ.)
21. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. *Mathematical and statistical processing of medical research data*. Saint Petersburg: VMA Publishing House; 2011. 318 p. (In Russ.)
22. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res*. 2020;38(1):1–7. DOI: 10.1007/s12640-020-00219-8
23. Leonova AB, Velichkovskaya SB. *Differential diagnosis of states of reduced working capacity. Psychology of mental states*. Prokhorov AO, ed. Issue 4. Kazan': TSIT Publisher; 2002. P. 326–343. (In Russ.)
24. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
25. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129: 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
26. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458–466. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.005
27. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
29. Zhou Y, Xu J, Hou Y, et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):110. DOI: 10.1186/s13195-021-00850-3
30. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
31. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases – the key mechanisms of pathogenesis and the attempt of the classification. *Pacific Medical Journal*. 2019;1(75):33–37. (In Russ.) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
32. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmacc.2020.2.88-91

## ОБ АВТОРАХ

**\*Улюкин Игорь Михайлович**, канд. мед. наук;  
адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-4458>;  
eLibrary SPIN: 7606-1700, e-mail: igor\_ulyukin@mail.ru

**Сечин Алексей Александрович**;  
eLibrary SPIN: 5002-8222; e-mail: sechinalex@rambler.ru

**Рассохин Вадим Владимирович**,  
докт. мед. наук, профессор; e-mail: ras-doc@mail.ru

**Орлова Елена Станиславовна**, канд. мед. наук;  
eLibrary SPIN: 9424-9235; e-mail: oes17@yandex.ru

**Шуклина Алена Александровна**;  
eLibrary SPIN: 5456-7118; e-mail: basted-17@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Igor M. Uliukin**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8911-4458>;  
eLibrary SPIN: 7606-1700; e-mail: igor\_ulyukin@mail.ru

**Aleksey A. Sechin**;  
eLibrary SPIN: 5002-8222; e-mail: sechinalex@rambler.ru

**Vadim V. Rassokhin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
e-mail: ras-doc@mail.ru

**Elena S. Orlova**, Ph.D. (Medicine);  
eLibrary SPIN: 9424-9235; e-mail: oes17@yandex.ru

**Alyona A. Shuklina**;  
eLibrary SPIN: 5456-7118; e-mail: basted-17@yandex.ru

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

## Разработка состава и технологии шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста

© К.Н. Листов, Р.А. Яковлев

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

Повышение содержания антиоксидантов в организме человека играет важную роль для увеличения продолжительности жизни. Исследования на мелких лабораторных животных показали, что в основной группе с повышенным содержанием антиоксидантных ферментов, продолжительность жизни была выше на 20 %, чем в группе сравнения с возрастными и сердечными заболеваниями. Таким образом подтверждается гипотеза о том, что высокое содержание активных молекул свободных радикалов вызывает старение и полученные данные на мелких лабораторных животных позволят увеличить продолжительность жизни человека. С этим фактом связано возникновение сердечных и онкологических заболеваний, а также других возрастных патологий. В целях профилактики развития вышеперечисленных заболеваний был разработан лекарственный препарат с инновационным составом сложносовместимых компонентов. В состав экспериментального препарата включены вещества с повышенным содержанием антиоксидантов для профилактики нарушений мозгового кровообращения, такие как дигидрокверцетин и экстракт черного винограда. А также витамины и аминокислоты: кислота янтарная, кислота аскорбиновая, глицин. Выбор состава экспериментального препарата проводился на основе антиоксидантных свойств этих групп веществ, которые широко известны, а совместное их применение станет потенцированным синергизмом выбранных компонентов и дополнит их эффект. В связи с тем, что классическая технология производства шипучих лекарственных форм не позволяет объединить компоненты состава экспериментального препарата, была решена задача по разработке индивидуальной технологии совмещения кислотной и щелочной фракций рецептуры путем разделения компонентов на этапе технологического процесса сушки сырья. Благодаря этому стала возможна раздельная грануляция кислотных и щелочных компонентов, что позволило стабилизировать таблетлируемую смесь (3 табл., библи.: 8 ист.).

**Ключевые слова:** гигроскопичность; дигидрокверцетин; метод гранулирования; полиэтиленгликоль; раздельная грануляция; разработка состава; технология производства; фармацевтическая совместимость.

### Как цитировать:

Листов К.Н., Яковлев Р.А. Разработка состава и технологии шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

# Development of the composition and technology of effervescent tablets for the prevention of cerebral circulation disorders in the elderly

© Konstantin N. Listov, Roman A. Yakovlev

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

Increasing the level of antioxidants in the human body plays an important role in increasing longevity. Studies on small laboratory animals showed that in the main group with an increased content of antioxidant enzymes, life expectancy was 20% higher than in the comparison group with age and heart diseases. Thus, the hypothesis is confirmed that a high content of active free radical molecules causes aging and the data obtained on small laboratory animals will increase the human lifespan. This fact is associated with the occurrence of heart and oncological diseases, as well as other age-related pathologies. In order to prevent the development of the above diseases, a drug was developed with an innovative composition of complex-compatible components. The experimental drug contains substances with an increased content of antioxidants for the prevention of cerebrovascular accidents, such as dihydroquercetin and black grape extract. And also vitamins and amino acids: succinic acid, ascorbic acid, glycine. The choice of the composition of the experimental drug was carried out on the basis of the antioxidant properties of these groups of substances, which are widely known, and their combined use will become a potentiated synergy of the selected components and complement their effect. Due to the fact that the classical technology for the production of effervescent dosage forms does not allow combining the components of the composition of the experimental drug, the task of developing an individual technology for combining the acid and alkaline fractions of the formulation by separating the components at the stage of the technological process of drying the raw material was solved. Thanks to this, it became possible to separate the granulation of acid and alkaline components, which made it possible to stabilize the tableting mixture (3 tables, bibliography: 8 refs.).

**Keywords:** dihydroquercetin; formulation development; granulation method; hygroscopicity; pharmaceutical compatibility; polyethylene glycol; production technology; separate granulation.

**To cite this article:**

Listov KN, Yakovlev RA. Development of the composition and technology of effervescent tablets for the prevention of cerebral circulation disorders in the elderly. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Received: 07.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка шипучих таблеток<sup>1</sup>, включающих дегидрохверцетин<sup>2</sup>, экстракт черного винограда, глицин, кислоту янтарную и др., предназначенных для профилактики нарушений мозгового кровообращения, является актуальной задачей. При использовании препаратов в шипучих формах скорость достижения терапевтической концентрации в плазме крови повышается в 2–3 раза в сравнении с традиционными препаратами. Биологическая доступность, при этом увеличивается на 40–60 % [1]. Препараты входят в утверждаемые стандарты оказания медицинской помощи, которые в настоящее время активно разрабатываются и широко внедряются в практику [2].

Российский рынок лекарственных препаратов весьма обширен. На данный момент 13 крупнейших мировых фармацевтических компаний выпускают препараты для коррекции мозгового кровообращения (на основе лекарственного растительного сырья, синтетические препараты на основе ГАМК и т. д.). Но далеко не все они могут быть показаны к применению в геронтологии, так как входящие в их состав компоненты могут иметь нежелательные побочные эффекты [3].

Сравнительный анализ стоимости препаратов для коррекции мозгового кровообращения показал, что цены на те из них, что производятся европейскими фармацевтическими компаниями (во Франции, Польше, Германии, Венгрии, Испании), варьируются в пределах от 400 до 2000 руб. за упаковку (данные 2021 г.). С учетом длительности приема и высокой стоимостью данные препараты не всегда доступны для пожилых россиян. Стоимость отечественных препаратов значительно ниже и составляет от 40 до 250 руб. Однако показатели эффективности преимущественно отечественных препаратов, по оценкам врачей Российской Федерации, составляют около 2,3 из 5,0 баллов, а показатели безопасности — 2,4 из 5,0.

*Цель работы* — разработать состав и технологию производства шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения и применения их в геронтологии.

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. 14-е изд. М., 2018. Т. 2. С. 1939–1952. ОФС.1.4.1.0015.15.

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Рег. № ФС-000388.

Экспериментальный препарат, содержащий вещества, обладающие высокой антиоксидантной активностью, в теории способен блокировать реакции свободного радикального окисления и восстановить окисленные соединения. Дегидрохверцетин как основной компонент экспериментального препарата ЛКН-2018 обладает высокой антиоксидантной активностью по сравнению с другими веществами разработанной рецептуры. Комплексный препарат с дегидрохверцетином оказывает кардиопротекторный эффект, что подтверждается достижением контрольных уровней факторов клеточной пролиферации, ангиогенеза, провоспалительного и противовоспалительного ответа, а также снижением выраженности дистрофических изменений мышечных волокон миокарда и исчезновением лимфоцитарной инфильтрации в сосудах сердца [4].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный препарат ЛКН-2018, разработанный на базе лаборатории Пятигорского медико-фармацевтического института, представляет собой шипучую таблетку диаметром 20 мм и включает ряд сбалансированно подобранных растительных венотоников, ноотропов, а также витаминов и аминокислот: дегидрохверцетин, экстракт черного винограда (ресвератрол), глицин, янтарную и аскорбиновую кислоту.

Выбор состава экспериментального препарата проводился на основе антиоксидантных свойств этих групп веществ, которые широко известны, а совместное их применение станет потенцированным синергизмом выбранных компонентов и дополнит их эффект. Шипучие таблетки являются лучшей формой для приема данного средства: они просты и удобны в применении и обеспечивают максимально быструю доставку действующих веществ в головной мозг [5].

В ходе разработки состава шипучих таблеток были определены компоненты, которые выступают в роли действующих веществ. Установлено 8 моделей состава ЛКН-2018 по содержанию основных компонентов. Экспериментальным путем была определена концентрация дегидрохверцетина в 25 мг на 1 таблетку препарата (табл. 1).

**Таблица 1.** Модели гранулятов по содержанию основных компонентов

| № | Наименование компонента    | Количество компонентов в различных составах, мг |     |     |     |     |     |     |     |
|---|----------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|   |                            | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   |
| 1 | Дегидрохверцетин           | 60  | 55  | 50  | 45  | 40  | 35  | 30  | 25  |
| 2 | Экстракт черного винограда | 50  | 50  | 50  | 50  | 50  | 50  | 50  | 50  |
| 3 | Глицин                     | 500   | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| 4 | Аскорбиновая кислота       | 500   | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| 5 | Янтарная кислота           | 100   | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

**Таблица 2.** Температура сушки необходимых компонентов

| № | Наименование компонента | Температура сушки, °С |
|---|-------------------------|-----------------------|
| 1 | Натрия карбонат б/в     | 60                    |
| 2 | Натрия гидрокарбонат    | 60                    |
| 3 | Сорбит                  | 80                    |
| 4 | Кремния диоксид         | 80                    |
| 5 | Аскорбиновая кислота    | 85                    |
| 6 | Лимонная кислота б/в    | 100                   |
| 7 | Янтарная кислота        | 100                   |

Субстанция дигидрокверцетин очень мало растворима в воде, в связи с этим его содержание может варьироваться. Повышенное содержание дигидрокверцетина не позволит использовать препарат в малом объеме жидкости, и субстанция будет выпадать в осадок.

Технология производства шипучих лекарственных форм основана на взаимодействии кислотных и щелочных фракций. Из этого следует ряд технологических требований к производству таких лекарственных препаратов. Инновационность разрабатываемого препарата состоит в сочетании сложносоевместимых компонентов состава и его стабилизации. Этот эффект достигается разработанным методом сухого и горячего гранулирования. Все компоненты состава шипучих таблеток измельчаются до однородной массы. Карбонатные и кислотные компоненты

сушатся в сушильном шкафу при разных температурах в отличие от классической технологии производства шипучих таблеток (табл. 2).

После завершения сушки щелочные и нейтральные компоненты смешиваются между собой в специально сконструированном боксе при температуре в помещении не более 20 °С и влажности не более 20 %. В полученную массу вносят полиэтиленгликоль из расчета 120 мг на 1 таблетку. Особенность разработанной технологии заключается в том, что масса щелочных компонентов горячая, полиэтиленгликоль плавится, образуя гранулы, внутри которых заключена смесь карбонатных компонентов состава. Кремния диоксид вносится последним, так как служит для увеличения сыпучести и снижения уровня адгезии всей таблетуемой массы. На лабораторном прессе под давлением 120 МПа могут быть изготовлены лабораторные образцы таблеток диаметром 20 мм и весом 3,0 г. Полученные образцы экспериментального препарата готовы для дальнейшего исследования физико-химических свойств, органолептических качеств и антиоксидантной активности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были определены восемь модульных составов шипучих таблеток ЛКН-2018. Их изготовление позволяет оценить физико-химические свойства экспериментального препарата и определить наиболее удовлетворительный состав (табл. 3).

**Таблица 3.** Модели составов экспериментальных образцов

| №     | Наименование компонентов        | Количество компонентов в различных составах, мг |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|---------------------------------|---|------|------|------|------|------|------|------|
|       |                                 | 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    |
| 1     | Дигидрокверцетин                | 60  | 55   | 50   | 45   | 40   | 35   | 30   | 25   |
| 2     | Экстракт красн. винограда       | 50  | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   |
| 3     | Кислота аскорбиновая            | 500   | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  |
| 4     | Кислота янтарная                | 100   | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 5     | Глицин                          | 500   | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  |
| 6     | Сорбит                          | 643   | 546  | 374  | 202  | 603  | 526  | 394  | 242  |
| 7     | Кислота лимонная                | 400   | 450  | 500  | 600  | 400  | 450  | 500  | 600  |
| 8     | Натрия гидрокарбонат            | 500   | 525  | 625  | 675  | 500  | 525  | 625  | 675  |
| 9     | Сахаринат натрия                | 2,0   | 4,0  | 6,0  | 8,0  | 2,0  | 4,0  | 6,0  | 8,0  |
| 10    | Натрия карбонат б/в             | 60  | 80   | 100  | 120  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 11    | Повидон К-30                    |   |      | 20   | 20   | 20   | 20   | –    | –    |
| 12    | Поливинилпропил                 | 20  | 20   | –    | –    | –    | –    | –    | –    |
| 13    | Полиэтилен-гликоль 6000         | 135   | 130  | 125  | 120  | 135  | 130  | 125  | 120  |
| 14    | Кремния диоксид колл. (аэросил) | 5,0   | 10,0 | 15,0 | 20,0 | 5,0  | 10,0 | 15,0 | 20,0 |
| 15    | Ароматизатор «Черная смородина» | –   | –    | –    | –    | –    | 60   | 60   | 60   |
| 16    | Ароматизатор «Слива»            | –   | –    | –    | 60   | 60   | –    | –    | –    |
| 17    | Ароматизатор «Лесная ягода»     | 60  | 60   | 60   | –    | –    | –    | –    | –    |
| ИТОГО | 3000                            | 3000  | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 |

Масса одной шипучей таблетки составляет 3,0 г, диаметр — 20 мм и высота — 5 мм. При соблюдении всех условий и требований к производственному помещению появляется возможность компенсировать высокий уровень адгезии, так как компоненты состава являются высокогигроскопичными.

## ВЫВОДЫ

Разработка новых лекарственных препаратов для профилактики нарушений мозгового кровообращения и заключение их в удобную форму шипучей таблетки имеют большое значение. В ходе проведения исследования разработан индивидуальный состав этого препарата, куда входят природные венотоники, ноотропы, капилляропротекторы и другие полезные для профилактики нарушений мозгового кровообращения вещества. Определено количественное содержание основных и вспомогательных компонентов. Разработанный состав шипучих таблеток требует индивидуальной технологии производства, так как имеет сложносовместимые компоненты: дигидрокверцетин, ресвератрол, глицин, янтарную и аскорбиновую кислоту. Технология производства, позволяющая совместить все компоненты ЛКН-2018, также была разработана специально под этот препарат и получила название «Метод сухого горячего гранулирования»

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм. Автореф. ... докт. фарм. наук. М.: 2009. 42 с.
2. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144.
3. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684.
4. Жукова А.Г., Казизкая А.С., Жданова Н.Н., и др. Роль дигидрокверцетина в молекулярных механизмах защиты миокарда

## REFERENCES

1. Shevchenko AM. *Methodological aspects of the development of technology of solid instant dosage forms*. Abstract of D.Sc. (Pharmaceutical) thesis. Moscow; 2009. 42 p. (In Russ.)
2. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, Kryukov EV, Korabelnikov DI. A new concept for the development of clinical recommendations in Russia. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.)
3. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding when using new oral anticoagulants: epidemiology,

за счет разделения кислотных и карбонатных компонентов во время сушки при разных температурах. Определены основные особенности разработанной технологии, необходимые для получения качественного продукта. Итогом проведения исследования стал экспериментальный препарат, произведенный по индивидуальной, специально разработанной технологии. Он имеет форму шипучей таблетки диаметром 20 мм и весом 3,0 г и готов к дальнейшему исследованию физико-химических свойств, органолептических свойств и антиоксидантной активности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

при пылевой патологии // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 3. С. 178–183.

5. Шевченко А.М. К оценке газообразующих свойств шипучих таблеток // Материалы 58-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии. Пятигорск, 2003. С. 172–175.

6. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.

7. Шевченко А.М. К вопросу о технологическом качестве шипучих таблеток // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2006. № 2. С. 415.

8. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоровая Украина. 2004. № 98. С. 11–18.

risk factors, treatment and prevention. *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(6):675–684. (In Russ.)

4. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Zhdanova NN, et al. The role of dihydroquercetin in the molecular mechanisms of myocardial protection in dust pathology. *Labor medicine and industrial ecology*. 2020;60(3):178–183. (In Russ.)

5. Shevchenko AM. To assess the gas-forming properties of effervescent tablets. *Materialy 58-y mezhregional'noy konferentsii po farmatsii i farmakologii* (Materials of the 58<sup>th</sup> Interregional Confer-

ence on Pharmacy and Pharmacology). Pyatigorsk. 2003. P. 172–175. (In Russ.)

6. Kryukov E. V. Changes in lipid peroxidation and hemostasis in military personnel in the process of adaptation to military service. *Military Medical Journal*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.)

7. Shevchenko AM. To the question of the technological quality of effervescent tablets. *Vestnik VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2006;(2):415. (In Russ.)

8. Kazimirko VK. The antioxidant system and its functioning in the human body. *Healthy Ukraine*. 2004;(98):11–18. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Константин Николаевич Листов;**

адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
eLibrary SPIN: 4100-0746; e-mail: [calibr26@yandex.ru](mailto:calibr26@yandex.ru)

**Роман Андреевич Яковлев;**

e-mail: [r.an.yakovlev@gmail.com](mailto:r.an.yakovlev@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Konstantin N. Listov;**

address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia,  
194044; eLibrary SPIN: 4100-0746; e-mail: [calibr26@yandex.ru](mailto:calibr26@yandex.ru)

**Roman A. Yakovlev;**

e-mail: [r.an.yakovlev@gmail.com](mailto:r.an.yakovlev@gmail.com)

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar65005>

## Наталья Николаевна Холодковская: у истоков библиографической работы в Военно-медицинской академии

© С.А. Мамаева, А.А. Кормилицына, Л.Л. Кравцова

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

*Цель* данной публикации — комплексно и полно раскрыть вклад ученого библиографа Натальи Николаевны Холодковской в работу библиографического отдела фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии. Статья приурочена к двум знаменательным датам: в 2021 г. исполняется 90 лет отделу библиографии библиотеки Военно-медицинской академии и 130 лет со дня рождения Н.Н. Холодковской. В ней изложена биография этой удивительной женщины, рассказывается об ее профессиональном становлении и основных достижениях в области библиографической деятельности. В выборе профессии Натальи Николаевны прослеживается влияние ее отца, знаменитого профессора, выдающегося зоолога и оригинального поэта-лирика Николая Александровича Холодковского. На протяжении 45 лет — с 1921 по 1966 г. — Н.Н. Холодковская работала в фундаментальной библиотеке академии, в разные годы занимала должности ученого библиографа, заведующей отделом, а со 2 декабря 1938-го по сентябрь 1939 г. руководила библиотекой. С именем Натальи Николаевны связано создание отдела библиографии, первым руководителем которого она стала. В период Великой Отечественной войны Н.Н. Холодковская находилась в блокадном Ленинграде и помогла сохранить богатейший библиотечный фонд. Основными направлениями работы отдела библиографии под ее руководством были: подготовка библиографических списков литературы; выполнение письменных или устных адресных, уточняющих, фактографических справок по различным темам; глубокая библиографическая разработка больших плановых тем; развитие справочно-библиографического аппарата; пополнение подсобного справочного фонда; подготовка письменных и устных переводов; составление рефератов статей по военной медицине из иностранных журналов и книг. Переводы регулярно публиковались в «Военно-медицинском журнале». Н.Н. Холодковской составлен ряд ценных указателей, не утративших своего значения и поныне. Среди них «Библиографический указатель русской литературы по вопросам военной медицины», «Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова», «Действие проникающей радиации на организм», «Терапия сном» и другие. На высоком уровне находилось текущее профильное библиографическое информирование структурных подразделений академии и отдельных специалистов в соответствии с их научными и образовательными потребностями и запросами. Научная новизна статьи состоит в том, что сделана первая попытка научного осмысления работы отдела библиографии библиотеки Военно-медицинской академии и при работе над ней использовались ранее не публиковавшиеся документы, воспоминания современников. В результате подготовки публикации найдены и проанализированы материалы, которые дают более полное представление о личности и профессиональных заслугах Н.Н. Холодковской, ее роли в создании и становлении отдела библиографии, утверждении тех принципов и методов библиографической работы, которых придерживаются в отделе и по сей день (17 рис., библ.: 26 ист.).

**Ключевые слова:** библиографический указатель; библиотека; Военно-медицинская академия; отдел библиографии; справочно-библиографическое обслуживание; текущее информирование; Холодковская Наталья Николаевна.

### Как цитировать:

Мамаева С.А., Кормилицына А.А., Кравцова Л.Л. Наталья Николаевна Холодковская: у истоков библиографической работы в Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 83–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar65005>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar65005>

# Natalya Nikolaevna Kholodkovskaya: at the origins of bibliographic work at the Military Medical Academy

© Svetlana A. Mamayeva, Alina A. Kormilitsyna, Lada L. Kravtsova

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

The purpose of this publication is to comprehensively and fully disclose the contribution of the scientist bibliographer Natalya Nikolaevna Kholodkovskaya to the work of the bibliographic department of the fundamental library of the Military Medical Academy. The preparation of the materials for this article is timed to coincide with two significant dates: in 2021, the bibliography department of the library of the Military Medical Academy will celebrate 90 years and the 130th anniversary of the birth of N.N. Kholodkovskaya. The article is devoted to the pages of the biography of N.N. Kholodkovskaya, her professional development and major achievements in the field of bibliographic activity. In the choice of the profession of Natalya Nikolaevna, the influence of her father, the famous professor, the outstanding zoologist and the original lyric poet Nikolai Aleksandrovich Kholodkovsky, can be traced. For 45 years – from 1921 to 1966 – N.N. Kholodkovskaya worked in the fundamental library of the academy, in different years she held the positions of a scientific bibliographer, head of the department, and from December 2, 1938 to September 1939, she headed the library. With the name of N.N. Kholodkovskaya connected the creation of the bibliography department, the first head of which she became. During the Great Patriotic War N.N. Kholodkovskaya was in besieged Leningrad and helped preserve the richest library fund. The main directions of the work of the bibliography department under the leadership of N.N. Kholodkovskaya were: preparation of bibliographic lists of literature, execution of written or oral address, clarifying, factual information on various topics; deep bibliographic development of large planning topics; development of the reference and bibliographic apparatus, replenishment of the auxiliary reference fund; preparation of written and oral translations, preparation of abstracts of articles on military medicine from foreign journals and books. The translations were regularly published in the Military Medical Journal. N.N. Kholodkovskaya compiled a number of valuable indexes that have not lost their significance. Among them: “Bibliographic index of Russian literature on military medicine”, “Materials for the history of the Military Medical Order of Lenin of the Academy S.M. Kirov”, “The effect of penetrating radiation on the body”, “Sleep therapy” and others. The current profile bibliographic information of the structural divisions of the Academy and individual specialists was at a high level in accordance with their scientific and educational needs and requests. The scientific novelty of the article lies in the fact that this is the first attempt at scientific understanding of the work of the bibliography department of the library of the Military Medical Academy, in attracting previously unpublished documents, memoirs of contemporaries. As a result of the preparation of the publication, materials were found and analyzed that give a more complete picture of the personality and professional merits of N.N. Kholodkovskaya; about its role in the creation and development of the bibliography department, in the confirmation of the principles and methods of bibliographic work, which are adhered to in the department to this day (17 figs, bibliography: 26 refs).

**Keywords:** bibliographic index; bibliography department; current information; Kholodkovskaya Natalya Nikolaevna; library; Military Medical Academy; reference and bibliographic service.

**To cite this article:**

Mamayeva SA, Kormilitsyna AA, Kravtsova LL. Natalya Nikolaevna Kholodkovskaya: at the origins of bibliographic work at the Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):83–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar65005>

Received: 01.12.2020

Accepted: 13.12.2020

Published: 29.06.2021

27 сентября 2021 г. исполняется 130 лет со дня рождения Натальи Николаевны Холодковской — ученого библиографа фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) (рис. 1).

45 лет жизни отдала Наталья Николаевна нашей библиотеке, она была кумиром и наставником для коллег-библиографов, ее помнят как человека многогранного, увлеченного, интеллигентного и бескорыстного. Ее имя и сегодня произносится в нашем коллективе с глубочайшим почтением. Н.Н. Холодковская пользовалась заслуженным уважением и признанием читателей, оказывая неоценимую библиографическую помощь нескольким поколениям ученых-медиков не только академии, но и других учреждений, как Ленинграда, так и всей страны.

Способности, знания, навыки — три составляющие профессионализма. Н.Н. Холодковская обладала высочайшей квалификацией и огромным опытом. Она великолепно знала библиотеку, ее фонд и справочно-библиографический аппарат, к созданию которого имела самое непосредственное отношение; прекрасно понимала информационные потребности ученых медико-биологического профиля, специфику их научных запросов, разбиралась в проблематике исследований и владела терминологией. Наталья Николаевна всегда готова была дать квалифицированный совет специалисту, осуществляющему поиск по самой узкой теме и проблеме. Она могла сориентировать в потоке актуальной литературы, помочь сформулировать, скорректировать, уточнить сам информационный запрос — это крайне важное качество для библиографа вузовской библиотеки.

Наталья Николаевна была не просто библиографом, а библиографом талантливым. В любой сфере деятельности есть исполнители, пусть даже и безупречные, и есть люди неординарные, творческие, вкладывающие душу в любимое дело. Наталья Николаевна, безусловно, относилась к категории личностей творческих, одержимых страстью к познанию и к тому же обладающих талантом просветительства.

В формировании ее личности, склада характера огромную роль сыграла среда, в которой она воспитывалась, и в первую очередь атмосфера в семье, где царил культ науки, литературы и уважения к любой мыслительной и творческой деятельности. Отец Натальи Николаевны — Николай Александрович Холодковский — был известным петербургским ученым, переводчиком и поэтом [1]. Он происходил из семьи потомственных иркутских медиков: его отец был военным врачом, мать, урожденная Белицкая, также выросла в семье врача.

Девочка росла, окруженная людьми науки и искусства, погруженная в мир интеллектуальных дерзаний и терзаний. Помогая отцу в проведении натуралистических опытов и наблюдений, она приобрела навыки дисциплины умственного труда, а пример матери сформировал характер, нацеленный на бескорыстное и самоотверженное служение тем, кто занят поиском научного знания. Развитию ее



Рис. 1. Наталья Николаевна Холодковская, 1949 г.

внутреннего мира, широкому кругозору способствовали поездки вместе с отцом в зарубежные командировки, приобщение к иным языкам и культурам.

Мы считаем уместным достаточно полно и подробно рассказать об условиях, в которых происходило становление личности Натальи Николаевны, ее окружении и детских годах.

Наталья Николаевна родилась в семье профессора Военно-медицинской академии Николая Александровича Холодковского, происходившего из семьи потомственных дворян [2]. В общем гербовнике дворянских родов Российской империи можно найти их герб (рис. 2).

По семейному преданию, дворянское звание получил далекий предок, житель Смоленска Петр Холодов от самого Петра I за проявленные в Полтавской битве исключительные отвагу и находчивость. По велению государя к фамилии героя были прибавлены буква «к», суффикс «ск» и окончание «ий», в результате чего Петр получил новую фамилию — Холодковский [3]. Таким образом, род не был поместным «столбовым», имея только звание, носители данной фамилии могли рассчитывать исключительно на собственные заслуги по службе. Эти условия изначально предписывали представителям рода трудолюбие, усердие, понятие долга и чести, самодисциплину.

У Николая Александровича Холодковского было 3 брата — Александр, Петр и Владимир. Мальчику исполнилось два года, когда семья переехала в Петербург в связи с новым назначением главы семьи Александра Васильевича, который впоследствии дослужился до чина действительного статского советника (IV класс «Табели о рангах») [4].

В 17 лет Николай Александрович потерял самого близкого человека — в возрасте 35 лет ушла из жизни его мать Елизавета Николаевна. Именно она настояла, что бы сын продолжил семейную традицию и стал врачом. В 1880 г. Н.А. Холодковский окончил Медико-хирургическую академию в звании лекаря, но душа молодого врача лежала больше к науке. Он выдержал экзамены на степень



**Рис. 2.** Герб рода Холодковских



**Рис. 3.** Николай Александрович Холодковский



**Рис. 4.** Евгения Ивановна Холодковская

кандидата естественных наук в Санкт-Петербургском университете и в 1886 г., после защиты диссертации, получил степень магистра зоологии. Примерно тогда же Совет Петербургского лесного института избрал Н.А. Холодковского доцентом курса зоологии с возможной перспективой образования кафедры и занятия должности профессора (рис. 3).

О Холодковском говорили, что это был «ученый с душой поэта» [5]. Николай с детства отличался превосходными лингвистическими способностями, отличной памятью, читал много художественной литературы и уже в гимназические годы предпринял первую попытку перевести «Фауста» Гёте. Серьезно занимаясь наукой, на протяжении всей жизни он не оставлял и своих литературных пристрастий.

В 1886 г., в возрасте 28 лет, обретя постоянное место работы в Лесном институте, Николай Александрович женился на Евгении Ивановне Мунте фон Моргенштерн [2]. Ученица частного пансиона была сиротой, воспитывалась скупой строгой тетушкой и рано начала трудиться. После окончания пансиона, свободно владея французским и немецким языками, она стала домашней учительницей (рис. 4).

Брак оказался счастливым. Евгения Ивановна старалась создать мужу все условия для сосредоточенной спокойной работы, избавляла его от мелких домашних забот,

создавала уют и комфорт, благодаря чему Николай Александрович мог продуктивно работать. А научной работой он занимался ежедневно, без выходных и праздников.

В тот период Холодковские жили в съемной квартире, расположенной в прекрасном парке Лесного института, где Николай Александрович преподавал зоологию. Он был всецело поглощен своими научными интересами, которые возникали в полном смысле слова от одного взгляда на окружающую его природу.

В семье родились двое детей: в 1887 г. сын Борис, а в 1891 г. дочь Наталья [2].

1 декабря 1891 г. Н.А. Холодковский защитил докторскую диссертацию на физико-математическом факультете Петербургского университета. В 1891 г. обстоятельства позволили ему вернуться во ВМедА и возглавить кафедру зоологии и сравнительной анатомии. В августе 1892 г. Николая Александровича назначили профессором ВМедА. Немного забегаем вперед, отметим, что в 1902 г. Н.А. Холодковский был также утвержден и профессором Петербургского лесного института [6].

Наталья Холодковская росла в счастливой, высокообразованной, интеллигентной, благородной по духу и талантливой семье. Холодковские часто посещали оперу и драматические театры, отдавая предпочтение Александринскому. Глава семейства очень любил книги, стихи, музыку, шахматы и все виды деятельности, связанные с иностранными языками. В доме была богатая библиотека, которую Николай Александрович содержал в образцовом порядке. Он успевал следить за новинками русской и иностранной художественной литературы. Его любимыми писателями были Пушкин, Белинский, Островский, Толстой, Достоевский (с Федором Михайловичем Николай Александрович был знаком лично), Шекспир, Диккенс, Гёте, Гейне и... сказочник Андерсен. Холодковский писал стихи сам и переводил их с иностранных языков, читал наизусть по-немецки «Фауста» и собрал интереснейший комментарий об авторе, эпохе и героях произведения [4].

Несмотря на разносторонние увлечения, Николай Александрович оставался всецело предан науке. Он читал много специальной литературы, готовился к лекциям, проводил эксперименты и исследования, писал научные труды. Холодковский обладал исключительными организованностью, целеустремленностью и силой воли. Каждый день он ставил перед собой определенную задачу и выполнял ее. Первую половину дня Николай Александрович проводил в институте или академии, читая лекции и работая в лаборатории. Обедал дома, немного отдыхал, проводя время с семьей, затем уходил в свой кабинет, где продолжал заниматься научной работой. Даже во время прогулок он часто просил не разговаривать с ним, так как это мешало ему думать. Холодковский не выносил расхлябанности и считал, что к выполнению любого дела нужно относиться серьезно, и эти качества воспитывал в своих детях.

В то же время Николай Александрович был человеком большой души, всегда заботился о своих родных и близких, старался во всем им помогать. В декабре 1897 г., когда умер отец Николая Александровича, он, ни минуты не колеблясь, взял на свое попечение двух тяжелобольных младших братьев — Петра и Владимира [2].

В 1900 г. семья Холодковских покинула обжитую квартиру в Лесном и переехала на Загородный проспект. Сын Борис должен был поступать в гимназию, а ее в Лесном не было. Николай Александрович, будучи заботливым отцом, не мог допустить, чтобы мальчик ежедневно ездил из Лесного на Ивановскую улицу (ныне Социалистическая), где находилась гимназия, и обратно.

В это же время Холодковские на лето стали выезжать на дачу в Меррекулль, близ Нарвы. Мечтать об этой поездке они начинали уже с осени. Там все домочадцы весело и приятно проводили время, а Николаю Александровичу хорошо работалось. Он брал с собой целую лабораторию, с увлечением собирал, определял и анатомировал насекомых, делал гербарии. В окрестностях Меррекулля были большие леса (их запечатлел на своих полотнах И.И. Шишкин) и живописный морской берег. Там семья проводила счастливейшее время в году. С годами дочь стала самым близким человеком для Николая Александровича, его собеседницей, постоянной спутницей на прогулках. С первых весенних дней и до поздней осени они гуляли по паркам и лесам. Отец стремился привить девочке любовь к природе, умение понимать и ценить ее. Во время этих прогулок они собирали много цветов, и Николай Александрович по просьбе Натальи давал им поэтические характеристики. И цветы, и стихи, ими навеянные, помещались в альбом. Так появился оригинальный цикл из 63 стихотворений о природе «Гербарий моей дочери», который Холодковский посвятил Наталье [7] (рис. 5).

Цикл состоит из трех альбомов. В первых двух рассказывается о цветах Северо-Запада, в третьем — об альпийских. Первые стихи, по свидетельству Натальи Николаевны, относятся ко второй половине 90-х гг. прошлого столетия и адресованы маленькой девочке. Последнее стихотворение написано в сентябре 1920 г., и многие эксперты считают его духовным завещанием Холодковского [8].

В 1908 г. Наталья окончила с золотой медалью женскую гимназию в Петербурге (рис. 6). К этому времени научные заслуги Н.А. Холодковского получают всеобщее признание: он избирается заслуженным профессором, в декабре 1909 г. — членом-корреспондентом ВМедА, а в 1911 г. — ее академиком.

С 1908 по 1914 г. семья Холодковских проводила лето в Швейцарии. В 1913 г. Наталья поступила в Женский педагогический институт. В совершенстве владея немецким, французским и английским языками, она помогала отцу в заграничных энтомологических экспедициях.

Страсть к путешествиям была присуща всем Холодковским. Дядя Натальи по отцу — алтайский горный



Рис. 5. Альбом «Гербарий моей дочери»



Рис. 6. Наталья Николаевна Холодковская, 1913 г.

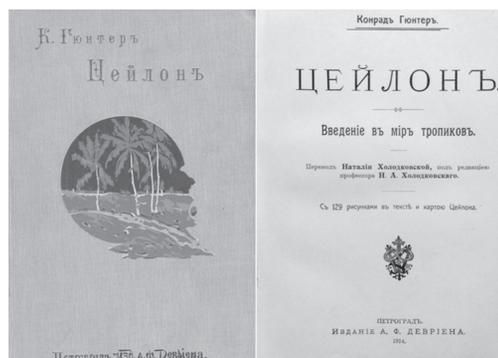


Рис. 7. Книга Конрада Гюнтера «Цейлон» в переводе Н.Н. Холодковской

инженер Александр Александрович — в 1900 г. посетил Индию, Цейлон, Японию, Порт-Артур. Видимо, его рассказы об этом путешествии, описания экзотических природных красот Востока весьма впечатлили Николая Александровича и его дочь. Он планировал побывать в дальних странах, но не случилось... Тем не менее в 1913 г. 22-летняя Наталья перевела с немецкого книгу Конрада Гюнтера «Цейлон», имевшую подзаголовок «Введение в мир тропической природы», которая вышла под редакцией и с предисловием ее отца [9] (рис. 7).

Кстати, до этого, в 1911 г., Наталья Николаевна и Николай Александрович перевели книгу Эразма Дарвина «Храм природы» [10].

Первая мировая война застала Холодковских в Энгадине (Швейцария), откуда они переехали в Лугано, затем — в Венецию и морем — в Одессу. Несмотря на тревожное настроение, желание поскорее вернуться на родину, это было путешествие, богатое впечатлениями. Никто тогда не предполагал, что семья возвращается из своей последней заграничной поездки.

Первая мировая, революция, Гражданская война... Нет необходимости воссоздавать картину нелегкой жизни в Петрограде в 1918–1920 гг. Чтобы обеспечить семью, Николаю Александровичу приходилось много работать. Трудно представить, как это удавалось человеку на седьмом десятке, не отличавшемуся крепким здоровьем.

Все Холодковские были, безусловно, людьми образованными. Так, Борис Николаевич, родной брат Натальи



**Рис. 8.** Григорий Григорьевич Скориченко-Амбодик

Николаевны, получил специальность инженера-химика, долгое время работал в лаборатории Ярославского шинного завода, проявил себя талантливым изобретателем. Ее двоюродный брат Александр Александрович — инженер-электротехник, радиотехник, учился в Петроградском университете, а затем — в Томском технологическом институте. Он пропал без вести в блокадном Ленинграде в 1942 г [3].

Среди Холодковских, живших в Сибири, были репрессированные. В частности, еще один двоюродный брат Натальи Николаевны — Николай Александрович, юрист томского завода «Шарикоподшипник», был осужден и расстрелян в 1942 г. за антисоветскую агитацию (реабилитирован в 1963 г.) [3].

Потомственная дворянка, среди родственников которой были репрессированные, — не самые завидные анкетные данные для советского человека. Не исключено, что эти обстоятельства наложили отпечаток на характер и манеру поведения Натальи Николаевны, она не стремилась к высоким должностям, старалась держаться в тени и, вполне возможно, далеко не полностью реализовала свой интеллектуальный потенциал.

Унаследовав от родителей все самые лучшие качества и навыки, а именно стремление к упорядочиванию и грамотной систематизации информации, вдумчивость и редкую работоспособность от отца, способность к языкам от обоих родителей, Наталья Николаевна смогла их достойно применить и посвятила себя делу сохранения и распространения научных знаний. Любовь к книгам, привитая с детства, привела ее к библиотечной работе. В 1919 г. Наталья Николаевна поступает на работу в Российскую книжную палату в качестве помощника библиотекаря [2]. Но начало ее библиотечной карьеры омрачило ухудшающееся с каждым днем состояние здоровья отца: Холодковский умирал от рака. Дочь оставалась с Николаем Александровичем до самого конца. Будучи совсем слаб, Холодковский порывался работать

в постели, диктовал ей переводы и оригинальные стихотворения, которые он слагал и в эти скорбные дни заката своей жизни [2].

2 апреля 1921 г. Николая Александровича не стало... Сохранив рукописи отца, Наталья Николаевна передала их в Пушкинский Дом и в архив Академии наук, вела переписку с его биографами. Н.А. Холодковский похоронен на Иоанно-Богословском кладбище. Ученый завещал предать свое тело огню, а мозг и сердце передать зоологическому кабинету ВМедА — своей *alma mater*, которую он так любил. Там они и хранятся поныне — на кафедре биологии и паразитологии (бывшая кафедра зоологии и сравнительной анатомии). 2 апреля 2021 г., по инициативе заведующего кафедрой биологии Вячеслава Юрьевича Кравцова, ради сохранения «творческого начала и атмосферы исторического места», был открыт мемориальный кабинет Н.А. Холодковского. В экспозиции представлены подлинные личные вещи профессора, книги из его библиотеки с экслибрисами, а также аутентичные памятники той эпохи, когда в этих стенах жил и творил Холодковский [11].

После смерти отца, дабы отдать дань преемственности поколений, Наталья Николаевна начинает работать в фундаментальной библиотеке ВМедА, где учился и преподавал ее отец. Видимо, сыграла роль и протекция академических профессоров, в первую очередь ученика и последователя Николая Александровича Холодковского, верного друга семьи Евгения Никаноровича Павловского, под личным покровительством которого она находилась в академии.

На тот момент штат библиотеки состоял всего из 8 человек: заведующий библиотекой, четыре библиотекаря, два научных сотрудника и секретарь [12].

Руководство библиотекой осуществлялось конференцией академии через специальную библиотечную комиссию, председателем которой был профессор А.А. Максимов — впоследствии известный гистолог. Заведовал библиотекой профессор Григорий Григорьевич Скориченко-Амбодик (рис. 8).

Коллегами Натальи Николаевны стали библиотекари И.И. Ангелов, И.З. Захарьев, Д.П. Радославов, научный сотрудник Дзегановская, секретарь Шуляк. Надо сказать, что первоначально ее утвердили на должность секретаря. Выдвижение кандидатуры Натальи Николаевны было поддержано библиотечным комитетом — коллегиальным органом, образованным из сотрудников библиотеки. Об этом факте нам известно из годового отчета о работе библиотеки.

В отношении содержания заведующий библиотекой приравнялся тогда к штатным преподавателям первой категории с доплатой за ведение хозяйства и дополнительные занятия. Библиотекари приравнялись к преподавателям второй категории с доплатой за дополнительные занятия. Содержание секретаря было приравнено к содержанию библиотекарей, а научному



Рис. 9. Федор Иванович Валькер



Рис. 10. Василий Иванович Белоликов

сотруднику платили примерно на 20 % меньше, чем библиотекарям [12].

Это был очень нелегкий период в жизни страны и, конечно же, библиотеки ВМедА. Условия работы в годы Гражданской войны были далеки от комфортных, в помещениях библиотеки царил холод, серьезно осложнявший исполнение сотрудниками их непосредственных обязанностей. Работники библиотеки, как и все население страны, пребывали в режиме выживания на пределе человеческих сил. Остро стояла проблема пополнения фонда: прежняя система комплектования рухнула, поступления зарубежной литературы практически прекратились, цены галопировали, внутренний книжный рынок отсутствовал, приобретать книги, изъятые у репрессированных новой властью владельцев, профессору Г.Г. Скориченко не позволяли его моральные принципы. Вскоре началась кампания по возвращению Польше библиотеки братьев Залуских, изъятой в качестве трофея еще фельдмаршалом Суворовым в конце XVIII в. Была проделана огромная работа, требующая высокой квалификации, по идентификации книг из этой библиотеки, в которой, несомненно, пришлось участвовать и Наталье Николаевне. В итоге было выявлено 1292 тома, 27 мая 1927 г. торжественно переданных Польше. Библиотека принимала участие в составлении сводного каталога иностранных журналов, предпринятого ленинградскими научными библиотеками, предоставляя в Публичную библиотеку карточки на получаемые ею иностранные журналы.

После увольнения в сентябре 1926 г. со службы по состоянию здоровья Г.Г. Скориченко, обязанности заведующего библиотекой были возложены на доктора Ивана Ивановича Ангелова, а в декабре 1928 г. — на доктора Дмитрия Петровича Радославова. Наталья Николаевна в это время занимала должность библиотекаря, как и старейший сотрудник И.З. Захарьев.

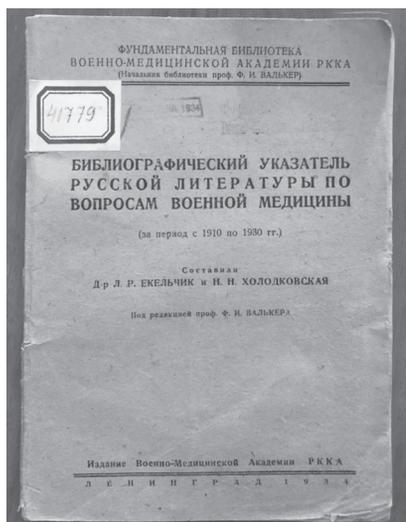
Заметные изменения произошли в организации работы библиотеки, когда на должность заведующего

назначили профессора Федора Ивановича Валькера [13] (рис. 9). Он словно вдохнул новую жизнь в эти старые стены. С его легкой руки стали осваиваться новые формы комплектования библиотечного фонда, внедряться новые формы и методы работы с читателями. Вот здесь-то и проявились в полной мере дарования и познания Натальи Николаевны Холодковской.

Самое главное, что произошло при Валькере, — это учреждение в 1931 г. (ровно 90 лет назад) в структуре библиотеки ВМедА библиографического отдела, первым руководителем которого стала Наталья Николаевна Холодковская. Обширная справочно-библиографическая работа, развернутая с этого момента, имела огромное значение для научного развития академии и завоевала себе прочное место в структуре библиотечной деятельности [12]. В штате библиотеки в 1933 г. появились четыре библиографа, а всего в нем числились одиннадцать человек, и он продолжал увеличиваться. Начальник библиотеки осуществлял руководство ее работой в целом, но у него были два помощника, один из которых руководил основным абонементом и библиографическим отделом (этим как раз и занималась в то время Наталья Николаевна), а другой — учебным абонементом, отделом обработки и комплектования и хозяйственным обеспечением библиотеки. С 1938 г. появилась ставка ученого библиографа, которую заняла Н.Н. Холодковская. Правда, менее года, со 2 декабря 1938-го по сентябрь 1939 г., до назначения после смерти Д.П. Радославова на эту должность Василия Ивановича Белоликова (рис. 10), она исполняла обязанности заведующей библиотекой, но тяготилась административными функциями и была рада возвращению на прежнюю должность.

Основными направлениями работы библиографического отдела под руководством Н.Н. Холодковской были:

- подготовка библиографических списков литературы, выполнение письменных или устных справок по различным темам научных работ профессоров,



**Рис. 11.** Библиографический указатель русской литературы по вопросам военной медицины

преподавателей, адъюнктов, слушателей и даже, на определенном этапе, лиц из других организаций;

- библиографическая разработка больших плановых тем, производимая в течение длительного периода и часто в больших хронологических рамках;
- развитие справочно-библиографического аппарата, накопление в библиографическом отделе библиографических источников;
- обслуживание научных работников письменными и устными переводами иностранных книг и журнальных статей;
- составление рефератов статей из иностранных журналов и книг.

В 1933 г. при активном участии Н.Н. Холодковской было организовано библиографическое консультационно-справочное бюро, обслуживавшее заказчиков на основе платности. Эта работа получила особенно широкий размах; уже в том же году библиотека была связана с 37 городами Советского Союза, причем только в Ленинграде ее услугами в этой области пользовались 13 библиотек и научных учреждений. Нововведение сразу расширило объем справочно-библиографической работы в несколько раз. Платное обслуживание продолжалось до 1937 г., когда было прекращено по указаниям финансовых органов.

К этому же периоду относится издание библиотекой ВМедА первого ретроспективного печатного указателя. В 1934 г. под редакцией Ф.И. Валькера вышел в свет «Библиографический указатель русской литературы по вопросам военной медицины (за период с 1910 по 1930 г.)», составителями которого значатся Н.Н. Холодковская и Л.Р. Екельчик [14] (рис. 11). Эта работа в полном объеме отразила профиль деятельности академии. Подполковник медицинской службы Леопольд Романович Екельчик проработал в библиотеке недолго, до своего назначения в 1929 г. начальником военного госпиталя.

Глубинная библиографическая разработка больших плановых тем стала одним из основных направлений

работы отдела в отдаленной перспективе. Исследование по каждой теме продолжалось нередко в течение ряда лет и сохранялось в виде большой картотеки. Первые тематические картотеки были созданы по отоларингологии, алкоголизму (1917–1930), физкультуре (1917–1930). В последующие годы разрабатывались следующие темы: боевые отравляющие вещества, лечение ран, белки мышц, экзема, туляремия, энцефалия, аноксемия, лихорадка папатачи и др. [12]. Каждая из них была заявлена в индивидуальном плане конкретного сотрудника, общее руководство и консультирование осуществляла Наталья Николаевна.

На особой высоте пребывало текущее библиографическое информирование. Оповещение читателей о новых поступлениях было одной из новых и востребованных форм библиотечного обслуживания. Главным образом стараниями Натальи Николаевны библиотека начала выпуск информационного бюллетеня о поступающих в библиотеку изданиях. Он включал в себя систематизированные по разделам медицинской науки книги и журнальные статьи. С 1935 г. информационный бюллетень «Медицина и биология в текущей литературе» превратился в официальный печатный орган библиотеки [15]. Он издавался в типографии, пусть и небольшим тиражом, всего вышло 18 номеров бюллетеня. Однако печатание бюллетеня значительно задерживало выход его в свет и тем самым снижало ценность информации. Пришлось ограничиться более гибким информационным бюллетенем, выпускаемым каждую декаду в отпечатанном на машинке виде. С 1937 г. машинописный информационно-библиографический бюллетень выпускался по социально-экономическому отделу, позднее в него стала включаться медицинская литература и все поступающие в библиотеку журналы. До 1941 г. вышло 23 выпуска. Списки новых поступлений продолжали выходить и после войны, в том числе и в те годы, когда Наталья Николаевна в библиотеке уже не работала. Их наименование несколько видоизменялось, но суть оставалась прежней: в 1947–1949 гг. это был «Информационный бюллетень Фундаментальной библиотеки»; в 1950–1953 — «Бюллетень новых поступлений»; в 1974–1975 — «Информационный бюллетень новых поступлений литературы». Одним из составителей на протяжении многих лет, вплоть до увольнения из библиотеки, оставалась Н.Н. Холодковская.

Кроме того, кафедры академии, отдельные профессора и преподаватели оповещались о литературе, поступающей по их специальности или по темам ведущихся научных разработок. Эта работа выполнялась и медицинским абонементом, и библиографическим отделом. Абонемент информировал кафедры о книгах по их профилю, а библиографический отдел — кафедры и отдельных лиц о литературе по определенным заданным темам. Списки новых поступлений и тематические перечни публиковались библиографами также в академической газете «Наша Искра».

Особенно высокой квалификации, знания иностранных языков и медицинской терминологии требовало



**Рис. 12.** Елена Дмитриевна Веригина



**Рис. 13.** Коллектив библиотеки ВМедА в 1949 г. Н.Н. Холодковская во втором ряду справа

составление рефератов статей из иностранных журналов и книг. Мало кто мог соперничать с Натальей Николаевной по уровню филологической подготовленности. В совершенстве владея немецким, французским и английским языками Наталья Николаевна профессионально занималась переводами иностранной научной литературы по биологии и медицине. В 1930-е гг. библиотека обеспечивала рефератами «Военно-медицинский журнал» и посылала их в другие журналы. Но эта работа отнимала много сил и времени у квалифицированных библиографов, а потому постепенно от нее отказались.

К началу Великой Отечественной войны в штате библиотеки было 36 сотрудников. С началом блокады работа библиотеки не прекратилась. Но добавились новые задачи: расчеты с большим количеством военнослужащих, отправляющихся в действующую армию; отбор и упаковка наиболее ценной части книжного фонда для транспортировки в безопасное место и учебной литературы для обеспечения полноценного учебного процесса в условиях предстоящей эвакуации академии. Наконец, на коллектив библиотеки ложилась забота об ее противовоздушной, противохимической и противопожарной обороне, ведь город подвергался постоянным массированным налетам вражеской авиации. С 1 декабря 1941 г. все гражданские лица — к каковым относилась и Наталья Николаевна Холодковская — были уволены. Академия, а с ней и часть библиотеки, отправилась в эвакуацию в далекий Самарканд. Заведующий библиотекой В.И. Белоликов тоже был вынужден уехать туда, где продолжался академический учебный процесс [12].

Охранять оставшийся в блокадном городе фонд, обеспечивать раненых, которые проходили лечение в развернутых на территории академии военных госпиталей, книгами из клубной библиотеки было доверено капитану по званию, помощнику начальника библиотеки Елене Дмитриевне Веригиной (рис. 12).

Но она осталась здесь не одна. Н.Н. Холодковская тоже постоянно находилась в осажденном Ленинграде, работала санитаркой в военных госпиталях, в суровых условиях холода, голода, постоянных бомбардировок и артиллерийских обстрелов гасила фугасные бомбы на крыше здания библиотеки, охраняла опечатанные двери библиотечного

книгохранилища. Сохранились воспоминания одного из выпускников академии, главного героя книги И. Мицовой «История одной семьи (XX век—Болгария—Россия)», генерала, профессора Здравко Васильевича Мицова: «...дочка профессора Холодковского — того самого, переводчика «Фауста», — крупная блондинка с проседью, библиограф фундаментальной библиотеки ВМедА, отказалась во время блокады Ленинграда эвакуироваться с академией и сохранила это ценное книгохранилище» [16].

Весной 1944 г. библиотека вернулась из эвакуации в Ленинград, и весь ее коллектив во главе с заведующим Василием Ивановичем Белоликовым занялся воссозданием и проверкой фонда [12] (рис. 13).

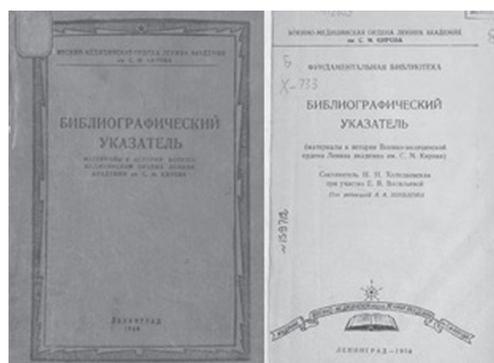
В послевоенный период Н.Н. Холодковская составила ряд ретроспективных библиографических указателей, особый исторический интерес среди которых представляют:

«Действие проникающей радиации на организм (бюллетень)» (1954) [17];

«Терапия сном: библиография отечественной литературы», охват документального потока: 1951–1953 гг. (1954) [18];

«Лечение сном: библиография отечественной литературы» — выпуск второй, охват: ноябрь 1953 — декабрь 1955 г. (1956) [19];

«Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова» (1959) [20] (рис. 14).



**Рис. 14.** Библиографический указатель «Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии имени С.М. Кирова»



**Рис. 15.** Награды Н.Н. Холодковской



**Рис. 16.** 70-летний юбилей Н.Н. Холодковской

В 1961 г. в журнале «Советское здравоохранение» были опубликованы две положительные рецензии на библиографический указатель «Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова». Автор одной из них, доктор медицинских наук Николай Алексеевич Богоявленский, писал: «Командование академии и авторы выпустили нужную и долгожданную книгу, так как богатейший книжно-рукописный фонд Военно-медицинской академии не был известен во всей полноте. Однако эту работу нельзя считать завершенной» [21]. Другой рецензент, признанный специалист в области медицинской библиографии Владимир Александрович Невский, подчеркивая важность и высокий уровень проделанной авторами работы, в качестве недостатка отметил отсутствие в указателе «специального раздела, в котором были бы указаны все диссертации, вышедшие из академии, — самый существенный материал для истории ее кафедр» [22]. К слову сказать, эта задача до сих пор не решена, но нынешние сотрудники отдела библиографии предпринимают шаги по устранению существующего пробела.

Наталья Николаевна никогда не переставала заниматься переводческой деятельностью. Она переводила работы иностранных ученых, имеющие отношение к биологии и медицине. Например, в 1958 г. Холодковская перевела с немецкого коллективную монографию «Микробиология влагища и трихомоназ половых органов» (редактором издания выступил академик Е.Н. Павловский) [23].



**Рис. 17.** Наталья Николаевна Холодковская, 1961 г.

Даже на склоне лет Н.Н. Холодковская оставалась приветливой и отзывчивой, всегда готовой помочь каждому, кому требовалась информационная помощь и поддержка. Александр Анатольевич Рачков, который в то время заведовал библиотекой ВМедА, отмечал: «Наталья Николаевна повседневно делится опытом своей работы как с читателями, так и с молодыми библиотечными работниками» [24].

Выпускник академии, член Союза писателей Юрий Пахомов в своей книге «Чердак оседлой кошки. Воспоминания о людях и судьбах» пишет: «В начале семидесятых годов, собирая материал для книги, я подолгу просиживал в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии. В работе мне частенько помогала ученый-библиограф Наталья Николаевна. Память у этой милой старушки была феноменальная. Казалось, в ее голове уместился весь систематический каталог библиотеки. Господи, если бы тогда я знал, что Наталья Николаевна — дочь профессора Холодковского, мне бы не пришлось ограничиваться лишь эпизодами из жизни ее замечательного отца» [25].

Холодковская проработала в библиотеке ВМедА 45 лет, до 1966 г. За это время в библиотеке сменилось 7 заведующих. За многолетнюю эффективную работу она многократно отмечалась денежными премиями, почетными грамотами, получала благодарности. Наталья Николаевна награждена медалями «За победу над Германией» и «В память 250-летия Ленинграда» [24] (рис. 15).

А.А. Рачков в газете «Военный врач» писал о том, что в сентябре 1961 г. «в читальном зале библиотеки проводилось торжественное заседание, посвященное 70-летию Н.Н. Холодковской» (рис. 16) [24].

Наталья Николаевна скончалась 3 января 1973 г. в возрасте 82 лет. С тех пор прошло без малого полвека, сменилось не одно поколение библиографов в отделе, обязанном своим созданием Н.Н. Холодковской, но мы стараемся поддерживать принципы и добрые традиции библиографической работы, заложенные Натальей Николаевной (рис. 17).

Следует отметить, что у Н.Н. Холодковской были достойные последователи. Непосредственной ее преемницей в должности заведующей отделом библиографии

стала в 1954 г. Антонина Николаевна Богачева, возглавлявшая его до 1970 г.

В 1952 г. пришла на практику в библиотеку ВМедА студенткой и, попав под обаяние личности Натальи Николаевны, проработала здесь библиографом 50 лет Софья Гершевна Райгородецкая — еще одна легенда нашего отдела [26].

В научном плане буквальным продолжателем дела Натальи Николаевны стала Галина Михайловна Рослик, создавшая ряд бесценных библиографических указателей по истории ВМедА, хронологически продолживших и тематически развивших знаменитый указатель Н.Н. Холодковской, который и поныне остается настольной книгой библиографа ВМедА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. А.Б. Белеветина. СПб., 2008.
2. Смирнов О.В. Николай Александрович Холодковский, 1858–1921. М., 1981.
3. Скрипко О.К. Александр Александрович Холодковский — инженер Алтайского горного округа // Мемориальный музей «Следственная тюрьма НКВД»: Мартиролог. Доступно по: <https://nkvd.tomsk.ru/content/editor/DOCUMENTS/MATIROLOG/holodkovskij/A-A-Holodkovskij.pdf/> (дата обращения 01.12.2020).
4. Холодковский Николай Александрович: биография // Записки историка. Доступно по: <https://histnote.ru/xolodkovskij-nikolaj-aleksandrovich-biografiya/> (дата обращения 01.12.2020).
5. Поляков В. Русский ученый с душой поэта // Великоросс: литературно-исторический журнал. 2016. № 2 (20). С. 137–147.
6. Научная слава Военно-медицинской академии: третий век на службе Отечеству / под ред. А.Н. Бельских. СПб., 2013.
7. Холодковский Н.А. Гербарий моей дочери. Пг., 1922.
8. Квартальнов П. Перебирая поэтический гербарий // Троицкий вариант. 2014. № 19. Доступно по: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/432380/Perebiraya\\_poeticheskij\\_gerbariy](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432380/Perebiraya_poeticheskij_gerbariy) (дата обращения 01.12.2020).
9. Гюнтер К. Цейлон: введение в мир тропиков / пер. Н. Холодковской, под ред. Н.А. Холодковского. Пг., 1914.
10. Дарвин Э. Храм природы / пер. Н.А. Холодковского. СПб., 1911.
11. На кафедре биологии прошло открытие мемориального кабинета Николая Холодковского // Военно-медицинская академия: [сайт]. Доступно по: <https://www.vmeda.org/na-kafedre-biologii-proshlo-otkrytie-memorialnogo-kabinet-nikolaya-holodkovskogo/> (дата обращения 01.12.2020).
12. Белоликов В.И. Исторический очерк библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1798–1948). Л., 1948.
13. Мамаева С.А. Ф.И. Валькер как руководитель фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии: к 130-летию со дня рождения // Клиническая патофизиология. 2019. Т. 25, № 3. С. 79–83.
14. Библиографический указатель русской литературы по вопросам военной медицины (за период с 1910 по 1930 г.) / сост. Л.Р. Екельчик, Н.Н. Холодковская, ред. Ф.И. Валькер. Вып. 1. Л., 1934.
15. Медицина и биология в текущей литературе: информационно-библиографический бюллетень / под ред. Д.П. Радославовой. Л., 1935.
16. Мицова И. История одной семьи (XX век–Болгария–Россия). М., 2008.
17. Холодковская Н.Н., сост. Действие проникающей радиации на организм: бюллетень / под ред. А.С. Мозжухина. № 1–61. Л., 1954–1959.
18. Холодковская Н.Н., сост. Терапия сном: библиография отечественной литературы 1951–1953 гг. Л., 1954.
19. Холодковская Н.Н., сост. Лечение сном: библиография отечественной литературы. Вып. 2. Л., 1956.
20. Холодковская Н.Н., Васильева Е.В., сост. Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии имени С.М. Кирова: библиографический указатель / под ред. А.А. Шибкова. Л., 1959.
21. Богдавленский Н.А. Рецензия на кн.: Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии имени С.М. Кирова: библиографический указатель / сост. Н.Н. Холодковская, Е.В. Васильева. Л., 1959 // Советское здравоохранение. 1961. № 7. С. 90–92.
22. Невский В.А. Рецензия на кн.: Материалы к истории Военно-медицинской ордена Ленина академии имени С.М. Кирова: библиографический указатель / сост. Н.Н. Холодковская, Е.В. Васильева. Л., 1959 // Советское здравоохранение. 1961. № 7. С. 92.
23. Ировец О., Петер Р., Ира И., Петру М. Микробиология влагалища и трихомониаз половых органов / пер. Н.А. Холодковской. М., 1958.
24. Рачков А. 40 лет на библиотечном поприще // Военный врач. 1961. № 28. С. 4.
25. Пахомов Ю. Чердак оседлой кошки. Воспоминания о людях и судьбах // Наш современник. 2016. № 2. Доступно по: <http://www.xn--80alhdjhdchxhy5hl.xn--p1ai/content/cherdak-osedloy-koshki> (дата обращения 01.12.2020).
26. Скрыбина Н.В. Софья Гершевна Райгородецкая: полвека, отданные Фундаментальной библиотеке // Фундаментальная библиотека Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: [сайт]. Доступно по: [http://biblioteka.vmeda.org/jirbis2/index.php?option=com\\_content&view=article&id=44:sof&catid=8](http://biblioteka.vmeda.org/jirbis2/index.php?option=com_content&view=article&id=44:sof&catid=8) (дата обращения 01.12.2020).

## REFERENCES

1. Belevetin AB, ed. *Military-medical Academy (1798–2008)*. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)
2. Smirnov OV. *Nikolay Aleksandrovich Kholodkovskiy, 1858–1921*. Moscow; 1981. (In Russ.)
3. Skripko OK. Aleksandr Aleksandrovich Kholodkovskiy – engineer of the Altai Mining District. *Memorial'nyi muzei "Sledstvennaya tyur'ma NKVD": Martirolog*. (In Russ.) Available at: <https://nkvd.tomsk.ru/content/editor/DOCUMENTS/MATIROLOG/holodkovskij/A-A-Holodkovskij.pdf/> (accessed 01.12.2020).
4. Kholodkovskiy Nikolay Aleksandrovich: biography. *Zapiski istorika*. (In Russ.) Available at: <https://histnote.ru/xolodkovskij-nikolaj-aleksandrovich-biografiya/> (accessed 01.12.2020).
5. Polyakov V. Russian scientist with the soul of a poet. *Velikoross: literaturno-istoricheskiy zhurnal*. 2016;2(20):137–147. (In Russ.)
6. Bel'skikh AN, ed. *Scientific glory of the Military Medical Academy: the third century in the service of the Fatherland*. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)
7. Kholodkovskiy NA. *My daughter's herbarium*. Petrograd; 1922. (In Russ.)
8. Kvar'tal'nov P. Perebiraya poeticheskii gerbarii. *Troitskii variant*. 2014;19. (In Russ.) Available at: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/432380/Perebiraya\\_poeticheskii\\_gerbarii](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432380/Perebiraya_poeticheskii_gerbarii) (accessed 01.12.2020).
9. Gyunter K. *Tseilon: vvedenie v mir tropikov*. Kholodkovskaya N, transl., Kholodkovskiy NA, ed. Petrograd; 1914. (In Russ.)
10. Darwin E. Temple of nature. Kholodkovskiy NA, transl. Saint Petersburg; 1911. (In Russ.)
11. Na kafedre biologii proshlo otkrytie memorial'nogo kabineta Nikolaya Kholodkovskogo. *Voенно-медицинская академия: [site]*. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/na-kafedre-biologii-proshlo-otkrytie-memorialnogo-kabineta-nikolaya-holodkovskogo/> (accessed 01.12.2020).
12. Belolikhov VI. *Historical sketch of the library of the S.M. Kirov Military Medical Academy (1798–1948)*. Leningrad; 1948. (In Russ.)
13. Mamaeva SA. F.I. Val'ker as the head of the fundamental library of the Military Medical Academy: to the 130th anniversary of his birth. *Clinical Pathophysiology*. 2019;25(3):79–83. (In Russ.)
14. Ekel'chik LR, Kholodkovskaya NN, comp. *Bibliographic index of Russian literature on military medicine (for the period from 1910 to 1930)*. Val'ker F.I., ed. Issue 1. Leningrad; 1934. (In Russ.)
15. Radoslavova DP, ed. *Medicine and Biology in Current Literature: Information and Bibliographic Bulletin*. Leningrad; 1935. (In Russ.)
16. Mitsova I. *The story of one family (XX century–Bolgariya–Rossiya)*. Moscow; 2008. (In Russ.)
17. Kholodkovskaya NN, comp. *Effects of Penetrating Radiation on the Body: Bulletin*. Mozhukhin AS, ed. No. 1–61. Leningrad; 1954–1959. (In Russ.)
18. Kholodkovskaya NN, comp. *Sleep therapy: bibliography of Russian literature 1951–1953 gg*. Leningrad; 1954. (In Russ.)
19. Kholodkovskaya NN, comp. *Sleep treatment: bibliography of Russian literature*. Issue 2. Leningrad; 1956. (In Russ.)
20. Kholodkovskaya NN, Vasil'yeva EV, comp. *Materials for the history of the Order of Lenin Military Medical Academy named after S.M. Kirov: bibliographic index*. Shibkov AA, ed. Leningrad; 1959. (In Russ.)
21. Bogoyavlenskii NA. Book Review: Kholodkovskaya NN, Vasil'yeva EV, comp. Materials for the history of the Order of Lenin Military Medical Academy named after S.M. Kirov: bibliographic index. Leningrad; 1959. *Sovetskoe zdравookhraneniye*. 1961;7:90–92. (In Russ.)
22. Nevskiy VA. Book Review: Kholodkovskaya NN, Vasil'yeva EV, comp. Materials for the history of the Order of Lenin Military Medical Academy named after S.M. Kirov: bibliographic index. Leningrad; 1959. *Sovetskoe zdравookhraneniye*. 1961;7:92. (In Russ.)
23. Irovets O, Peter R, Ira I, Petru M. Vaginal microbiology and genital trichomoniasis. Kholodkovskaya NA, transl. Moscow; 1958. (In Russ.)
24. Rachkov A. 40 years in the library field. *Voенnyi vrach*. 1961;28:4. (In Russ.)
25. Pakhomov Yu. Cherdak osedloi koshki. Vospominaniya o lyudyakh i sud'bakh. *Nash sovremennik*. 2016;2. (In Russ.) Available at: <http://www.xn--80alhjdxcxhy5hl.xn--p1ai/content/cherdak-osedloy-koshki> (accessed 01.12.2020).
26. Skryabina N.V. Sof'ya Gersheva Raigorodetskaya: polveka, otdannye Fundamental'noi biblioteke. *Fundamental'naya biblioteka Voенно-медицинской академии им. S.M. Kirova: [site]*. (In Russ.) Available at: [http://biblioteka.vmeda.org/jirbis2/index.php?option=com\\_content&view=article&id=44:sof&catid=8](http://biblioteka.vmeda.org/jirbis2/index.php?option=com_content&view=article&id=44:sof&catid=8) (accessed 01.12.2020).

## ОБ АВТОРАХ

\***Светлана Анатольевна Мамаева**, канд. педагог. наук; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-1958>; eLibrary SPIN: 4240-8872; AuthorID: 507980; ResearcherID: X-8369-2018; e-mail: [svetanma@list.ru](mailto:svetanma@list.ru)

**Алина Алексеевна Кормилицына**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3410-484X>;  
eLibrary SPIN: 6700-6757; e-mail: [alina.chezova@ya.ru](mailto:alina.chezova@ya.ru)

**Лада Львовна Кравцова**;

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

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Svetlana A. Mamayeva**, Ph.D. (Pedagogical); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-1958>; eLibrary SPIN: 4240-8872; AuthorID: 507980; ResearcherID: X-8369-2018; e-mail: [svetanma@list.ru](mailto:svetanma@list.ru)

**Alina A. Kormilitsyna**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3410-484X>;  
eLibrary SPIN: 6700-6757; e-mail: [alina.chezova@ya.ru](mailto:alina.chezova@ya.ru)

**Lada L. Kravtsova**;

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