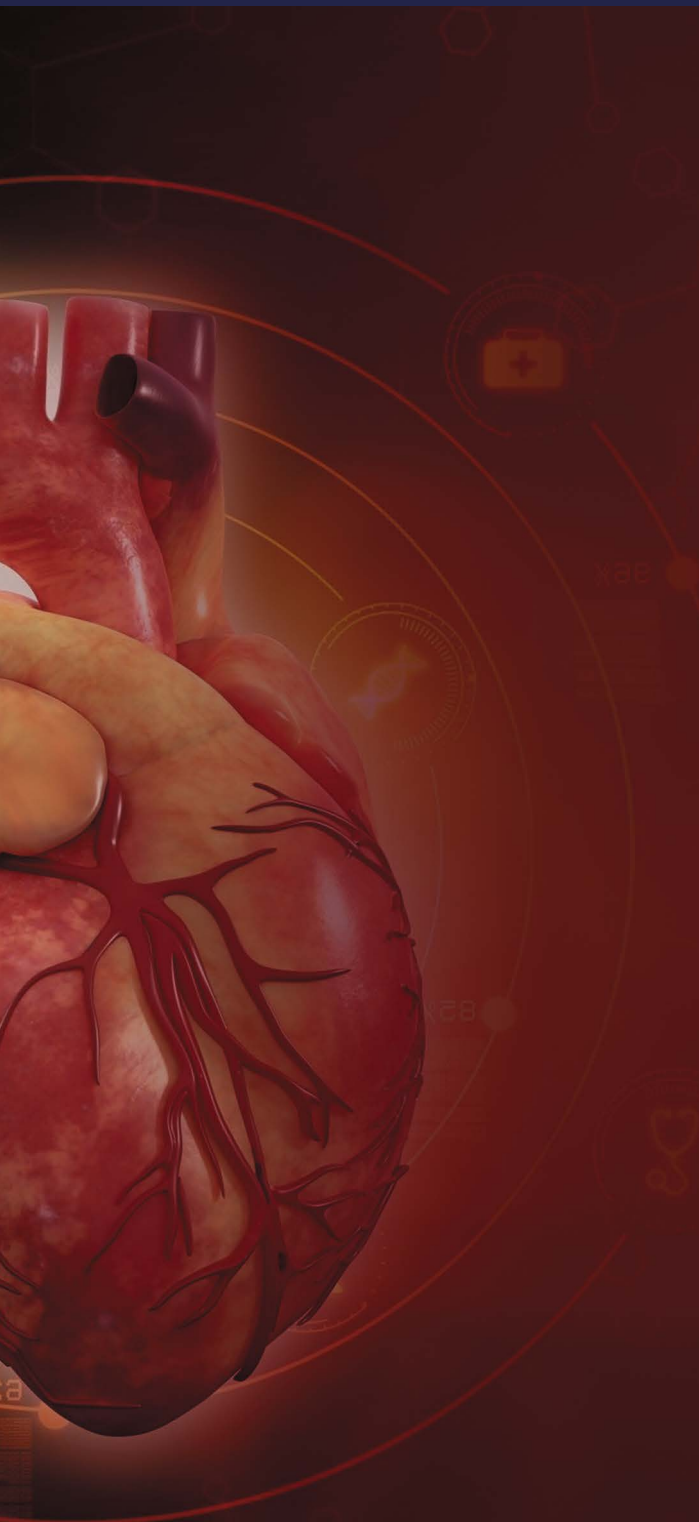


CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №10, 2021

VOL. 23, No. 10, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕФРОЛОГИЯ КАРДИОЛОГИЯ

NEPHROLOGY CARDIOLOGY

Главная тема:

**Клиника факультетской терапии
им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета
отмечает юбилей – 175 лет со дня основания**

■ Профессор Г.А. Захарьин:
впервые опубликованные клинические лекции

■ Хроническая болезнь почек:
обзор обновленных клинических рекомендаций

■ Миокардит: диагностика и лечение
в период пандемии COVID-19

■ Острая сердечная недостаточность:
что нового в диагностике и подходах к лечению

■ Неоптерин – биомаркер хронической
сердечной недостаточности

■ Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой
системы у пациентов с COVID-19

■ Диагностика и ведение больных
с инфарктом миокарда 2-го типа

■ Применение клопидогрела у пациентов,
перенесших COVID-19

■ Взаимодействие лекарственных средств и кофе

CONSILIUM
MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №10

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр кардиологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Юлия Астраханцева, Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Алина Винокурова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 10, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 10

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical
Research Center for Therapy and Preventive
Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
National Medical Research Center
of Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical
Academy of Continuous Professional
Education, Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical
Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article:

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science editors:

Yulia Astrakhantseva, Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Alina Vinokurova

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Профессор Григорий Антонович Захарьин. Неизвестные клинические лекции

Под редакцией В.В. Фомина, А.С. Панферова

690

ОБЗОР

Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации

В.В. Фомин, О.Н. Котенко

736

ОБЗОР

Миокардит: диагностика и лечение в период пандемии

О.В. Благова, Е.А. Коган

742

ОБЗОР

Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению

И.В. Жиров, С.Н. Насонова, У.А. Халилова, Ю.Ф. Осмоловская, О.Я. Чайковская, И.А. Жирова, Р.Р. Гимадиев, А.Г. Кочетов, С.Н. Терещенко

750

ОБЗОР

Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы)

А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, К.В. Воронкова, Л.М. Шнахова, О.А. Эттингер, М.Ф. Ахмедова, Р.К. Валиев, М.Р. Калова, Э.Т. Гасанова, И.Г. Никитин

756

ОБЗОР

Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19

А.В. Родионов

760

ОБЗОР

Диагностика и ведение больных с инфарктом миокарда 2-го типа

Е.В. Резник, Ю.Ю. Голубев, Л.М. Михалева

765

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка лабораторной эффективности клопидогрела после плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

Н.В. Кучкина, Н.В. Церетели, И.Е. Чернышева, Е.И. Воробьева, И.В. Зубкова, С.П. Семитко, Д.Г. Иоселиани, В.В. Фомин

772

ОБЗОР

Взаимодействие лекарственных средств и кофе

А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова

777

Contents

HISTORY OF MEDICINE

Professor Grigory Antonovich Zakhar'in. Unknown clinical lecture notes

Edited by V.V. Fomin, A.S. Panferov 690

REVIEW

Chronic kidney disease: unappreciated risk factors and new clinical guidelines

Viktor V. Fomin, Oleg N. Kotenko 736

REVIEW

Myocarditis: diagnosis and treatment in a period of pandemic

Olga V. Blagova, Evgenyia A. Kogan 742

REVIEW

Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment

Igor V. Zhiron, Svetlana N. Nasonova, Ulkiar A. Khalilova, Yulia F. Osmolovskaya, Olga Ia. Chaikovskaia, Irina A. Zhirona, Rinat R. Gimadiev, Anatolii G. Kochetov, Sergei N. Tereshchenko 750

REVIEW

Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature)

Amina M. Alieva, Tatiana V. Pinchuk, Kira V. Voronkova, Lidiia M. Shnakhova, Olga A. Ettinger, Madina F. Akhmedova, Ramiz K. Valiev, Marina R. Kalova, Elvina T. Gasanova, Igor G. Nikitin 756

REVIEW

The use of renin-angiotensin system blockers in patients with COVID-19

Anton V. Rodionov 760

REVIEW

Diagnostics and management of patients with type 2 myocardial infarction

Elena V. Reznik, Yuri Yu. Golubev, Liudmila M. Mikhaleva 765

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of laboratory effectiveness of clopidogrel after elective endovascular procedures in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19)

Natalia V. Kuchkina, Nino V. Tsereteli, Irina E. Chernysheva, Elena I. Vorobyeva, Irina V. Zubkova, Sergey P. Semitko, David G. Iosseliani, Viktor V. Fomin 772

REVIEW

Interaction of drugs and coffee

Anton P. Pereverzev, Olga D. Ostroumova 777

Профессор Григорий Антонович Захарьин.

Неизвестные клинические лекции

Под редакцией В.В. Фомина, А.С. Панферова

Аннотация

Григорий Антонович Захарьин является основателем знаменитой московской терапевтической школы. Он отличался особой манерой чтения лекций, в которых разбирал клинические случаи и наглядно показывал пример общения с пациентом. Ученики Г.А. Захарьина отмечали чрезвычайную ценность и информативность таких занятий. Впервые публикуются лекции, составленные из недавно обнаруженных рукописей.

Ключевые слова: лекции, терапия, история медицины, Г.А. Захарьин

Для цитирования: Профессор Григорий Антонович Захарьин. Неизвестные клинические лекции. Под ред. В.В. Фомина, А.С. Панферова. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 690–735. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200910

HISTORY OF MEDICINE

Professor Grigory Antonovich Zakhar'in.

Unknown clinical lecture notes

Edited by V.V. Fomin, A.S. Panferov

Abstract

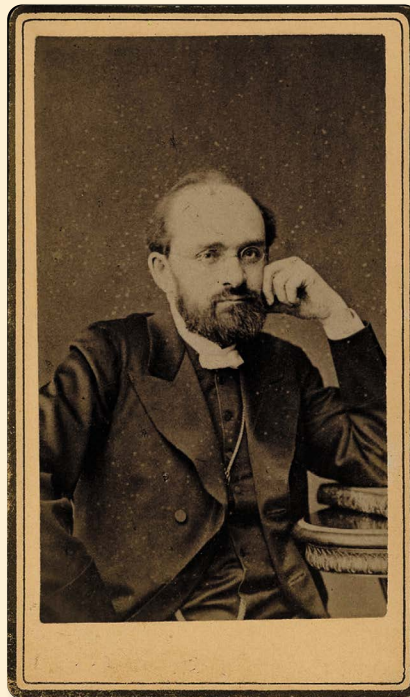
Grigory Antonovich Zakhar'in is the founder of the famous Moscow therapeutic school. He had a special way of lecturing, in which he analyzed clinical cases and demonstrated an example of communication with a patient. The disciples of G.A. Zakhar'in mentioned the extraordinary value and informativeness of such classes. Lectures compiled from recently discovered manuscripts are published for the first time.

Key words: lectures, therapy, history of medicine, G.A. Zakhar'in

For citation: Professor Grigory Antonovich Zakhar'in. Unknown clinical lecture notes. Ed. V.V. Fomin, A.S. Panferov. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 690–735. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200910

Предисловие

Клинические лекции Г.А. Захарьина производили на современников неизгладимое впечатление. «Велись эти лекции очень обдуманно и обстоятельно, – вспоминал один из их слушателей. – После общих вступительных замечаний вводился больной. Поздоровавшись с ним, профессор ободрял его, обменявшись с ним несколькими фразами, и поручал ассистенту прочесть историю болезни. <...> Во время изложения истории профессор задавал дополнительные вопросы и требовал всегда точного, определенного ответа: да, нет; на вопрос, сделано ли такое или иное исследование, надо было точно и уверенно сообщить, что получилось, или прямо сказать, не знаю, не помню. <...> Затем следовал довольно продолжительный вопрос больного о разных его ощущениях и симптомах его болезни. Вопросы часто угадывали ответ, и больной отвечал, да, это так именно и было, как вы говорите. Обращение с больным было очень предупредительное и по возможности ласковое. <...> Данные объективного исследования точно и во всех подробностях описывались ассистентом. Они тут же проверялись выстукиванием и стетоскопом; но делалось это очень быстро и уверенно, чтобы не утомлять больного и не докучать ему. В затруднительных случаях, конечно, все это проделывалось



Григорий Антонович Захарьин
(1830–1897)

кроме того заранее и самым тщательным образом самими профессором. На лекции исследование повторялось главным образом, чтобы показать, как надо обращаться с больным. Это был урок хороших манер при этом обращении. Когда таким образом данных было собрано достаточно, начиналось

их обсуждение и выяснялось значение каждого добытого факта для диагностики и лечения. Такое обсуждение одного только случая нередко занимало не одну лекцию. В результате получалась не только полная картина болезни, ее возникновения и проявления у данного больного, но и полное знакомство с ним самим, особенностями его организма и условиями и образом его жизни. Впечатление от этого оставалось на всю жизнь. Удивительным казалось также, что можно так долго останавливаться на одном больном, с каким-нибудь катаром желудка и в течение недели присутствовать при изучении его болезни, с напряжением и вниманием слушать обсуждение ее симптомов и значение ее проявлений. Между тем аудитория всегда следила за всем этим с захватывающим интересом. Достигалось это отчасти простотой его речи, но главным образом ее подавляющей логичностью. Говорил он отрывочно, как бы отрубая фразы или слова. Повторял отдельные подробности, как бы задумываясь на них, чтобы лучше понять и представить себе их значение или чтобы они лучше врезались в память, как он это объяснял сам. В построении его речи чувствовалось преобладающее влияние логики; факты и объяснения нанизывались, образуя целую цепь отдельных силлогизмов и их посылок¹.

¹Владимир Федорович Снегирев [Текст] (некролог) / [А. Губарев]. М.: Печ. А.И. Снегиревой, 1917; с. 36–37.

Рис. 1. Обложка рукописи клинических лекций из библиотеки директоров Факультетской терапевтической клиники.

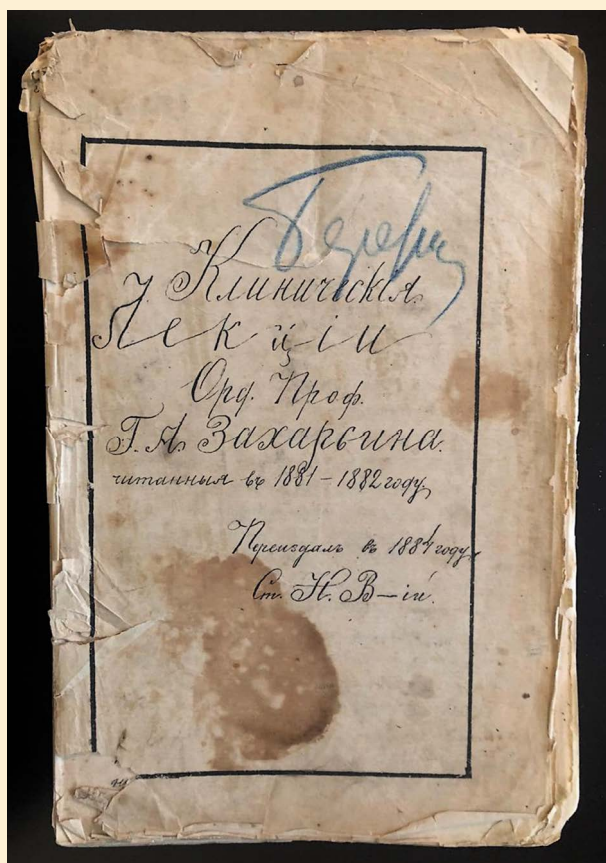


Рис. 2. Изображение Г.А. Захарьина из рукописи Ф. Дементьева.

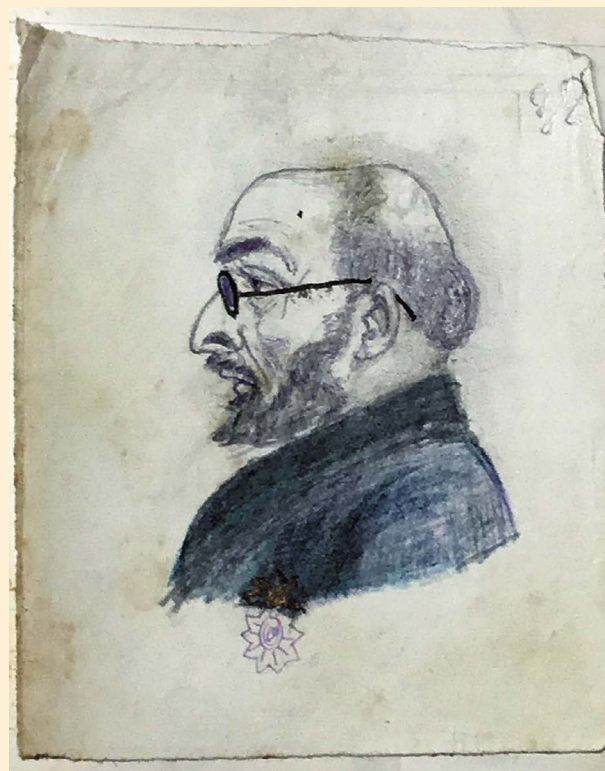
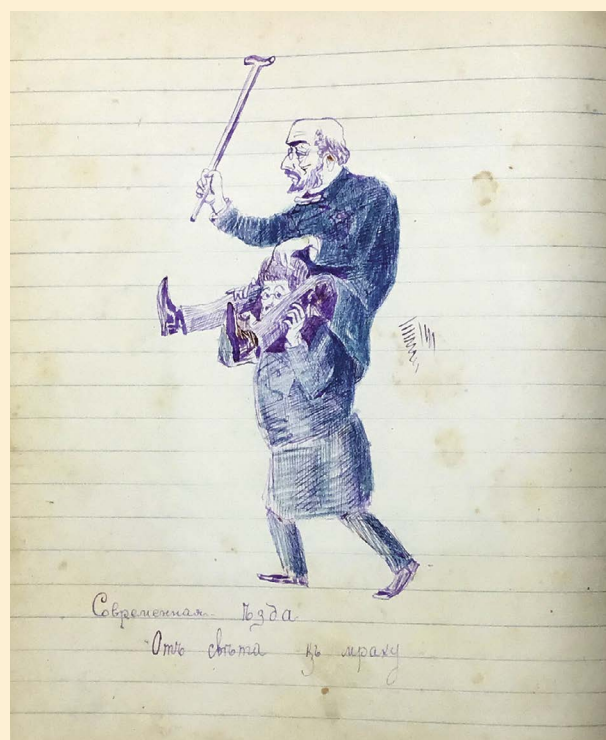


Рис. 3. Карикатура на Г.А. Захарьина из рукописи Ф. Дементьева.



Г.А. Захарьин долго не публиковал свои лекции, они начали издаваться только в 1889 году. При жизни автора первые два выпуска выдержали 5 изданий и были переведены на немецкий и французский языки, третий и четвертый выпуски клинических лекций издавались трижды. После смерти Г.А. Захарьина его лекции и некоторые работы были переведены на английский язык (1899 год) и переизданы под редакцией В.Ф. Снегирева в 1909 и 1910 годах. С тех пор, несмотря на неистощаемый интерес к личности этого великого врача, они не публиковались, в отличие от многочисленных воспоминаний и анекдотов о нем. Совсем недавно удалось обнаружить две рукописи, содержащие записи лекций Г.А. Захарьина, сделанные в первой половине 1880-х годов. Одна из них все эти годы хранилась в библиотеке директоров Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, имя ее автора неизвестно, она содержит 148 страниц (16×25 см), на титульном листе надпись: Клиническія лекціи/Орд. Проф./Г.А. Захарьина,/читанныя въ 1881–1882 году,/переиздал въ 1884 году/Ст. Н. В-ій (рис. 1). Последняя лекция этой рукописи датирована сентябрем-октябрем 1883 года (в данном издании – случай 9).

Вторая рукопись, автор которой Федор Деметьев, хранится в Центральном государственном архиве города Москвы (Фонд 2255, Описание 1, Дело 53. Л. 138–193), в ней содержится запись лекций, прочитанных Г.А. Захарыным в 1886–1887 учебных годах а также два изображения профессора (рис. 2, 3). Всего в двух рукописях содержится 18 клинических лекций, 2 из которых записаны частично.

При подготовке к изданию рукопись 1884 года практически не подвергалась правке, за исключением незначительной корректуры и перевода большинства латинских терминов на русский язык. Рукопись Ф. Дементьева потребовала существенной доработки. Сокращения в тексте были расшифрованы без оговорок, за исключением тех

мест, где их невозможно было расшифровать однозначно, в таких случаях расшифровка заключена в квадратные скобки. По возможности восстановлены последовательность и структура изложения материала, принятые в опубликованных лекциях и рукописи 1884 года, для чего потребовалось перемещение отдельных частей текста, что отдельно не оговаривается. Замечания Г.А. Захарына, направляемую не относящиеся к теме лекции, помечены отдельно.

Современному читателю могут показаться непонятными рецепты, содержащиеся в этом издании. «Консерватизм [Захарьина], – вспоминал один из студентов, слушавший эти клинические лекции в 1893–1894 годах, – простирался не только на лекарства, но даже на их прописи. Десятичного веса Захарьин не употреблял, а писал рецепты по старому весу на унции, драхмы и граны. “В малых дозах, – говорил он, – при десятичном весе немудрено сбиться в запятых и нулях, по-старому прописывать надежнее”. И старый аптекарский вес в то время держался только в одной его клинике, в других везде уже писали по-десятичному»². Аптекарский вес в России бы следующим:

1 гран (gr) ≈ 62,209 мг

1 скрупул (ᶘ) = 20 гран ≈ 1,244 г

1 драхма (ʒ) = 3 скрупула ≈ 3,733 г

1 унция (℥) = 8 драхм ≈ 29,860 г

В рецептах количество единиц веса указывалось прописными римскими цифрами, для обозначения половины единицы веса использовался знак β.

Несмотря на то, что большинство лекций в рукописях имеет названия, они не приводятся в этом издании, так же как и в опубликованных лекциях Г.А. Захарьина, что он сам объяснял так: «Клинический преподаватель, представляя слушателям больного, конечно, постепенным разбором доходит до диагноза, а не объявляет последний с первого слова. Если бы он сначала объявлял диагноз, а потом разбирал больного, то это было бы доказыванием известного положения, а не отыскиванием неизвестного; тогда как на деле слушатели, сделавшись врачами, постоянно будут встречать неизвестное и должны будут отыскивать, распознавать его. Доказывать же положение и отыскивать неизвестное – два различных умственных процесса; притом объявлять вперед диагноз, то есть определить неизвестное, значит, лишить слушателя того душевного возбуждения, которое дается отыскиванием неизвестного. Печатные клинические лекции должны по возможности производить то же действие, что и произносимые у постели больного; а потому обозначить точно содержание печатных клинических лекций, то есть объявить вперед полный диагноз

рассматриваемых случаев, – не следует потому же, почему это невозможно и в клинике»³. Названия лекций, имеющиеся в рукописях, приведены в примечаниях. Лекции сгруппированы по тем же принципам, которых придерживался сам Г.А. Захарьин при их издании. Так как опубликованные лекции не содержали случаев приобретенных пороков сердца, такой раздел был нами добавлен. Лекция по острой ревматической лихорадке («острому сочленовому ревматизму») помещена в этот же раздел. (В оригинальных лекциях острый сочленовый ревматизм излагается вместе с подагрой.) Эндокринные заболевания (которых нет в опубликованных лекциях) объединены нами в разделе нарушения обмена веществ, куда включен также фрагмент лекции по подагре.

К сожалению, печатные лекции не передают полностью то, что происходило в аудиториях на Рождественке и Девичьем поле. «Вышли лекции Захарьина, – написал А.П. Чехов. – Я купил и прочел. Увы! Есть либретто, но нет оперы. Нет той музыки, какую я слышал, когда был студентом <...>»⁴

Наверное, во многом разочарование слушателей лекций Г.А. Захарьина после их прочтения связано с тем, что печатные лекции не содержат описания того, как происходило общение профессора с пациентами. Публикуемые ниже тексты тоже не восполняют этого пробела. Трудно сказать, что в публикуемых рукописях является прямой речью Г.А. Захарьина (за исключением редких мест, где прямая речь выделена авторами рукописей кавычками), а что переработано, но во многих местах чувствуются различия с напечатанными лекциями. Возможно, это связано именно с тем, что конспект лекции (особенно конспекты Ф. Дементьева, которые, очевидно, не готовились к публикации, в рукописи 1884 года это заметно меньше) лучше передает манеру чтения Г.А. Захарьина и тем самым представляет особый интерес. Судить об этом предоставим читателям.

В.В. Фомин, А.С. Панферов

Вступительная лекция

Ознакомившись со здоровым состоянием организма, ознакомившись теоретически с общей и частной патологией последнего, будущий врач приступает к наблюдению и лечению болезней в действительности. Этой потребности врачебного образования удовлетворяет клиника.

Прежде чем обозначить необходимые качества клинического преподавания, следует рассмотреть влияние клинических занятий или вообще наблюдения и лечения больных, хотя бы и вне клиники, на процесс врачебного образования. Сведения, с которыми учащийся вступает в клинику, в практическую деятельность вообще, весьма разнообразны; они обнимают все возможности больной жизни, все возможности врачебного действия, по крайней мере в принципе, в отвлеченных типах. Эти сведения равномерно покоятся в сознании учащегося: одни из них не выступают заметно ярче, рельефнее других. В клинике, в практической деятельности вообще, явления больной жизни и поводы к врачебному действию, так же как и само действие, представляются не в отвлеченных образах, а во всех

условиях данного случая; представляются одному врачу в меньшем, другому в большем числе, но никому – в таком разнообразии и изобилии, которые истощали бы все возможности, указываемые патологией. Под таким влиянием клиники и практической деятельности вообще одни врачебные сведения выступают в сознании на первый план, другие отступают на задний, причем эти сведения группируются иначе, чем при теоретическом изучении патологии: при последнем обыкновенно преобладают этиологическая и анатомо-патологическая точки зрения, а при клинических и вообще практических занятиях – диагностическая и терапевтическая. Этот переворот есть путь, которым из теоретического знатока дела образуется практический деятель, знакомый с действительным образом болезней и влиянием на него терапевтических деятелей, умеющий ценить степень силы болезненных явлений и степень действия врачебных средств, способный и привыкший быстро сосредоточиваться на двух ближайших предметах практической деятельности: распознавании и лечении болезней. Но, с другой стороны, этот же переворот может быть по-

²Камнев М. Воспоминания о профессоре Захарьине. Врачебная газета. 1910, №4; с 130.

³Захарьин Г.А. Клинические лекции. Вып. 2-й. Предисловие. М., 1890; с. X–XI.

⁴Чехов А.П. Письмо Суворину А.С., 27 ноября 1889 г. Москва. В кн.: Чехов А.П. Полное собрание сочинений и писем. В 30 т. Письма. В 12 т. АН СССР. Ин-т мировой лит. им. А.М. Горького. М.: Наука, 1974–1983. Т. 3. Письма. Октябрь 1888 – декабрь 1889. М.: Наука, 1976; с. 294–295.

нятным образом зародышем будущего рутинного направления практической деятельности.

При таких обстоятельствах клинической и вообще практической деятельности, при возможных двух названных результатах ее, желанного и нежеланного, понятно, каких качеств следует ожидать от клинического преподавания. Сообразно с самой сущностью практической врачебной деятельности, встречающей болезни не в отвлеченных образах – как рисует теоретическая патология, – а в особенностях и оттенках данного случая, клиническое преподавание должно индивидуализировать встречающиеся болезненные случаи, объяснять распознавание и лечение в условиях данного случая. С целью противодействовать нежеланному из названных результатов практической врачебной деятельности, с целью предотвращения рутинного направления последней клиническое преподавание должно – помимо своих главных целей, распознавания и лечения в данных индивидуальных условиях, – останавливаться на болезненных явлениях не только в диагностическом, но и в общепатологическом их значении, стараться приводить их к простейшим

патологическим нормам, сохраняя тем связь практической медицины с научной патологией. Далее для той же цели следует предоставлять формирующемуся практическому врачу возможно большее число болезненных явлений. Первое по преимуществу удобно в клинике собственно. Средством для второго, помимо клиники, служит поликлиника, которая притом дает возможность наблюдать случаи, мало встречающиеся в клинике или встречающиеся в последней уже в дальнейшем своем развитии.

Наконец, рутинное направление практической врачебной деятельности предотвращается тем вернее, чем больше клиник и клиницистов.

Со стороны учащегося главная обязанность с целью наибольшей пользы от клинических занятий есть, конечно, тщательное ведение истории болезни, то есть тщательное наблюдение больного – по началам научного наблюдения вообще.

Кроме клинического преподавания клиника служит другой врачебной цели: она есть одно из важнейших средств для дальнейших успехов врачебного ведения. Долг всякого клинициста – служить посильно этой цели.

Примечание.

В 1864 году Г.А. Захарьин стал экстраординарным профессором и, вероятно, по этому поводу прочитал лекцию, которая 7 ноября 1864 года была опубликована под заглавием «Из вступительной лекции э.о. проф. Г.А. Захарьина, в Москве» в еженедельной газете «Медицинский вестник» (1864, №45). Этот же текст с незначительными изменениями использован Захарьиным при издании клинических лекций (Введение в клинические занятия). Здесь приводится текст газетной публикации.

Введение в клинические занятия

Исследование больного всегда нужно начинать с вопроса «на что жалуетесь?» И, выслушав его жалобу, не допуская к многословию, перейти к status praesens, задавая вопросы в известном порядке, и затем уже обратиться к собиранию анамнестических данных. Больной не должен отвлекать от известного хода мыслей. Ответ должен быть как можно короче. Обыкновенно только в двух случаях этот педантизм непригоден: во-первых, в случаях острых, с лихорадочным состоянием, когда нельзя больного много расспрашивать и исследовать, тогда поневоле приходится обращаться к окружающим с вопросом, как он заболел, то есть приходится расспрашивать прежде анамнез, а затем status praesens или и то, и другое вместе; во-вторых, когда встречаешься с человеком развитым, долго хворавшим, советовавшимся с хорошими врачами, и когда на обычный вопрос «на что жалуетесь?» вы слышите рассказ, исчерпывающий все дело.

Расспросы о status praesens лучше всего начинать с условий, в которых живет больной, то есть горожанин ли он или сельчанин, какова местность, в которой он обитает, высокая или низкая, сырая или сухая, тихая или открытая фактору ветров; потом опрашивают о сырости и сухости занимаемого им помещения, достаточно ли оно вентилировано, каков пол в помещении, что под ним (важное условие: от стены, потолка можно отойти, от пола – нет), какое при нем отхожее место. После этого следуют вопросы, касающиеся образа жизни больного: его индивидуальное отношение к теплу и холоду, купается ли летом, часто ли ходит в баню, потлив или нет, сколько раз в сутки ест, все кушает или разборчив, питательна ли пища, соблюдает ли посты, по сколько пьет воды, чая, кофе, вина и т.п., много ли курит. Сколько бывает на воздухе. Каков его род занятий, велика ли физическая и умственная работа, холост ли или женат. Расспросив об условиях жизни, следует отметить сложение больного, как развиты у него костная и мышечная системы, его питание, состояние сил, позу (согбенная, прямая, принужденная), движения, количество крови, окраску кожи, бодрость или расслабленность, как в физическом, так и в душевном отношении. Уже после всего этого обращаются к исследованию по органам, начиная обыкновенно с органов пищеварения и живота. Прежде всего следует осмотреть язык: не сух ли, не покрыт ли налетом, не затруднено ли

глотание. Но главное, на что нужно обращать внимание при исследовании живота, – это боли. Осведомляются об аппетите, нет ли отрыжки, изжоги, тошноты, рвоты, склонен ли больной к поносу или запору. Тут же следует спрашивать о мочеполовых органах: о количестве и качестве мочи, нет ли затруднений или болей при мочеиспускании, о genitalia externa et interna, у женщин – о регулах, у мужчин – о половой функции: об излишествах, воздержании и онанизме, не было ли сифилиса, шанкра, уретрита. Затем переходят к расспросу о состоянии груди, то есть органов дыхания и кровообращения. Главным образом, здесь должен быть вопрос о болях. Начинают же обыкновенно с того, что спрашивают, нет ли насморка, затем отмечают, каков голос, нет ли одышки, кашля без мокроты или с мокротой, в последнем случае – качества ее. Нет ли сердцебиения, кровохарканья, тут также уместно будет спросить, нет ли лихорадки, озноба, не было ли тифа, интермиттента, суставного ревматизма. К отправлениям нервной системы следует отнести сон, покой, душевную деятельность: память, настроение мыслей; деятельность физическую: боли, головокружения, расстройства в сфере движений, анестезию, гиперестезию; состояние кожи: зуд, сыпи. У женщин следует также задать вопрос, нет ли истерических явлений.

Хотя для проверки данных, собранных расспросом, было бы последовательнее сейчас же после этого перейти к объективному исследованию, но ввиду неудобства лучше делать это после собирания анамнестических данных, к чему и переходят, задавая больному вопрос, как началась настоящая болезнь, не вытекала ли она из другой болезни, и тут только предоставляют ему право слова. На этом кончаем расспрос и приступаем к объективному исследованию, но предварительно исследуем пульс во избежание ошибок вследствие возбуждения и движения.

После объективного исследования, которое также следует производить в известном порядке по органам, следует сделать диагностику, то есть заключение о настоящем, а в неясно выраженных случаях – дифференциальную диагностику. Но очень часто бывает необходимым сделать и прогнозику – заключение о будущем в широком смысле этого слова. Прогностика бывает особенно важна в частной практике, в опасных случаях, когда больной либо дол-

жен умереть, либо выздороветь; тут является еще вопрос, что сказать больному, что сказать окружающим. Нужно поставить себе за правило, какова бы ни была болезнь, какова бы ни была опасность, угрожающая больному, – всегда ободрять его, в разговоре с ним выставлять на вид хорошие стороны, скрывать (скрадывать) дурные. Что же касается до окружающих, то человек, ближе всего стоящий к больному, человек не хворый, на которого можно положиться, должен знать истину, как бы горька она ни была. Религиозные напутствия, соборование и устройство дел – стараться уклоняться – не дело врача. Говоря окружающим о состоянии больного, нужно усвоить себе точные выражения. Лучшее всего делить все болезни на следующие четыре категории: 1) болезнь не серьезная, когда опасности нет и

быть не может; 2) серьезная – опасности нет, но она может быть; 3) опасная – когда опасность налицо, но есть надежда на выздоровление, и, наконец, 4) безнадежная – опасность есть, и нет надежды на выздоровление.

Мозг, легкие, сердце – врата смерти, *atria mortis* – функция этих органов не может на долгое время прекратиться.

При назначении терапии нужно помнить, что лечение должно назначаться не по книге, а по больному; нужно строго индивидуализировать каждый случай, взвесить все особенности его, принимать во внимание индикации и контриндикации – в этом вся суть терапии. Ошибки в терапии: лекарства дадут, гигиены нет, за раз дают много лекарств. Терапия не должна приобретать аптечный характер. Гигиена прежде всего.

Примечание.

Свой метод исследования больных Захарьин подробно изложил во введении к своим клиническим лекциям. Каждый учебный год начинался с изложения этого метода. Содержание вводных лекций в обеих рукописях, послуживших основой этого издания, практически полностью совпадает. В рукописи 1884 года эта лекция названа «Порядок исследования» (с. 3–7). В рукописи Ф. Дементьева эта лекция озаглавлена «Значение клиники. Исследование» и датирована 19 сентября 1886 года (л. 140). В основу этой публикации положен вариант 1881 года (как более полный). В текст включены и фрагменты вступительной лекции 1886 года, которые отсутствуют или изложены более кратко в предыдущем варианте.

Брюшные болезни и функциональные расстройства нервной системы

Случай 1

Больная жалуется на боль в правом боку в месте, соответствующем почке.

Образ жизни и анамнез. 28 лет. Живет в Ростове (Ростов – сырое место благодаря близости озер). Помещение сухое, деревянное (2-й этаж), низ каменный. Пол не холоден. Отхожее место холодное, что часто служит причиной колики: пойдет за нуждой, охватит холодом. Обыкновенно не купалась. В прошлом году купалась, в нынешнем не смогла – кружилась голова. Баня (жаркая) еженедельно. Плотлива. Не курит. 1 стакан кофе, чай (много). Постов 2 года не соблюдает. Обед и ужин. Аппетит на все. Чай сладкий (3 куска сахара). Двое родов, один ребенок умер, с 27 лет не рождает. Хлопот (по домашнему обиходу) больше нет, часто уставать поводов нет. Зимой на воздухе бывает мало, летом – много. Мало движений. Мало гибается, когда работает (от боли в боку). В карты не играет (немаловажное обстоятельство – не приходится долго сидеть согнувшись).

За 2 последних года была здорова. При нарушении диеты ухудшение состояния. Боль в правом боку является и когда спокойно сидит, особенно невыносима при езде и т.п. Боль расходится в правую лопатку и руку, в правое бедро не отдает. Прошлый год была желтуха (произошла в один из приступов). Жесткие боли бывали в области почки. Рвота происходила на все манеры, и от желудка, и от колики и т.д.

Диета в клинике: Эмская вода (Кренхен) 1 стакан утром, и по ½ стакана за час до обеда и ужина, температура 28°[R]. Эфирно-валериановые капли, 15 капель 1 раз в день. (Валериана сама по себе мало имеет значения, другое дело – эфир и спирт, в ней соединяются, нужны для поддержки сердца, необходимой у больных. Спирт и эфир действуют также болеутоляющим образом на печеночную и почечную колику.) 3 стакана чая (1 кусок сахара на стакан), ½ хлеба, 2 яйца, немного курицы. Одним словом, принимает пищи втрое меньше [обычного]. При такой еде никакой тяжести под ложечкой нет, тогда как при домашней еде развивались все признаки катара.

Объективное исследование. Органы пищеварения и мочеполовые органы. Язык слегка суховат и беловат. Боль под ложечкой. Опорожнение правильно. Печень, особенно пузырь, чувствительны. Моча от вод просветлела. Осадок в моче не слизь, а *fluor albus*. Обе почки чувствительны при давлении. Органы дыхания и кровообращения. Грудь болит

и чувствительна при давлении на ребра. Одышка. Пульс 70, правильный по ритму, среднего наполнения. Больная замечает похуждение. Температура 37,4°С. Лихорадочных приступов не было. Общее ожирение, но ожирение дряблкое. Нервная система. Голова болит вся, по несколько часов, причем бывает тошнота, от холодного полотенца боль несколько уменьшается. 1 раз в месяц – несомненная мигрень. Гиперестезия кожи в области страдания.

Распознавание. Ясно, [что] у нашей больной страдает желудок. Какая болезнь? Различают следующие болезни желудка: диспепсия, катар, органические изменения (рак, язва), бывает и амилоидное перерождение стенок, сифилис, атрофия желудочных желез, расширение желудка. У нашей больной исключаем сифилис, амилоид (нет других сопровождающих страданий, белка в моче и т.д.), атрофию (не могла бы переварить то, что ест в клинике), рак (в 2 года ее уже на свете бы не было бы, к тому же не было кровавой рвоты, да и улучшения быстрого), язву (по тем же причинам). Остается диспепсия и катар, что из них? Катар. Признаки катара желудка: тяжесть, боль под ложечкой после еды и при давлении, отрыжка, изжога – если эти признаки долго продолжают, несомненный гастрит. Боль под ложечкой при давлении служит признаком катара (хотя этот признак не всегда выручает), на [него] также [указывает] рвота со слизью. Диспепсия, продолжаясь долгое время, обращается в катар (у нашей больной она продолжается 2 года). При расширении желудка живот бывает вздут, особенно в области желудка, если произойдет рвота, живот спадает. Расширение может быть временное и постоянное, в последнем случае стенки желудка изменяются, что может сопровождаться катаром или идти без него. Острого катара у нашей больной нет, ибо он происходит от острой причины, например отравлений. У нашей больной подострый катар желудка.

Отсутствие поносов и запоров указывает на правильность нервно-мышечного аппарата кишок. Селезенка у нашей больной, должно быть, здорова: не чувствительна и не увеличена, и в анамнезе нет указаний на перенесенные инфекционные болезни. Печень тоже, ибо не увеличена и не чувствительна, и к тому же нет указаний на причинные моменты: сифилис, пристрастие к спиртному. Боли под ложечкой у нашей больной нельзя отнести к печени, иначе она была бы чувствительна. [У пациентки] боль в желчном пузыре: боль в правом боку, отдающая в правую лопатку, непостоянная, сопровождаемая рвотой, была желтуха, вся

печень не чувствительна, за исключением места желчного пузыря. Обыкновенно боль сносная, постоянная, глухая указывает на катар желчного пузыря. Если существуют припадки желчной и почечной колики при здоровом желудке, то большого вырвет без боли. Другое дело при больном желудке. У нашей больной существует и та, и другая рвота (на все манеры). Есть женщины, которые не рожают, но одарены здоровым сложением, – ранее заболевают подагрой (пример – наша больная). Причина подагры у нашей больной – кушала сытно, мало двигалась, потлива, мало мочи, почечная колика на лицо, не достает только подагры.

Сердце. Мы находим слабый пульс (60–70 ударов, когда лежит спокойно), одышка, не может купаться по причине головокружения – явления несомненно слабой деятельности сердца. Нередко головокружения происходят от желудка (иные авторы этого не признают), так как других причин не находилось. У нашей больной головокружение не от желудка, ибо оно наступает не от еды, а от купания. У нее обнаруживается самая частая причина головокружения – перемена крови в мозгу (малокровные чувствуют головокружение, когда поднимают голову). Одышку также следует отнести к сердцу, ибо ни в легких, ни в области живота (вздутый, запоров и пр.) не найдено причин. При погружении в воду происходят прижатие кожных сосудов на огромном пространстве и термическое влияние. Последнему следует отнести главную роль (температура и ванная считается возбуждающим деятелем). При погружении в воду сердцу приходится усиленно работать. У нашей больной оно настолько слабеет при этом, что не в состоянии пригнать нужного количества крови к мозгу, – отсюда головокружение. Слабый пульс можно отнести или к сердцу, или к малокровию. Отчего быть у нашей больной малокровию? Спит крепко, не родит, кушает вдоволь, регулы небольшие, и на лице не видать малокровия. К тому же головокружения при купании начались с год тому назад, а в этот период не было случая потери крови. NB! Если женщина перестает родить, то регулы у нее становятся меньше, и она жиреет. Может быть, обусловливается нервным влиянием? Но у нее нервная система крепкая: сон хорош, опорожнение правильно (неврастении, производящей то запор, то понос, нет). Итак, причина в сердце. Какое изменение в сердце? Исключаем острый миокардит (нет острой причины – инфекции, ушиба и т.д., и как очень редкую форму), хронический миокардит (бывает от сифилиса, выпивок частых, атероматоза, хронический миокардит понимают не как воспаление, а как перерождение: сосуды изменяются (атероматоз), в сердце развивается соединительная ткань), эндокардит (часто при ревматизме, которого у нашей больной нет), амилоидное перерождение (ибо нет других производящих амилоид болезней), старческую атрофию (общий маразм).

Остается одно – ожирение сердца (не жировое перерождение), которое очень частое явление при общем ожирении. И действительно, все благоприятные для этого обстоятельства налицо: жирная, не деятельная, не ходит по горам, мало забот. Что может случиться? Атрофия сердца и даже жировое перерождение. Это можно поправить, бесспорно, деятельностью.

Кроме всего вышесказанного у нашей больной находим катар шейки матки (утолщение шейки, на наружном отверстии ссадина). Терапия последнего – горячее спринцевание, вода с повышенной температурой влияет так же, как и холод: сокращает – утолщенная шейка уменьшается, боли проходят, ссадина заживает.

Прогностика для нашей больной не подходит к вышеупомянутым четырем формулам. Больной следует сказать, [что] болезнь излечима, но при условиях крайней осторожности, иначе между приступами крайняя опасность.

Терапия нашей больной. Ванна в 29–30°[R]. Температурой для ванны нельзя руководствоваться, ибо что одному тепло, другому – горячо. Ванны показаны не только против обострений, но и против катаров. После ванны мож-

но перейти к обтираниям. Эмские воды, потом Виши – по 1½ стакана за час до еды, чуть теплые (как парное молоко). Больную в пот не ударило от них. Изредка cannabis (по 5 капель 2 раза в день, а сначала 3 раза в день) – боль через 5–10 минут успокаивалась. Эфирно-валериановые капли.

Rp.: Aetheris sulphuri

Tincturae valerianae āā ʒβ

[M.]D.S. По 10 капель 3 раза в день – от слабости.

На ночь на больной бок тепло (фланель). Пища: 4 стакана густого чая в прикуску (больше жидкости не пила), ½ хлеба, ¼ курицы, 6 яиц всмятку – все это по приемам разделено на 4 раза. Больная ходит теперь свободнее. Лихорадки нет и не было. Потливость меньше. В воскресенье у больной произошло ожесточение колики. Отчего? Менструация не совпадает. NB! У женщин в менструальном периоде наступает ожесточение колик. Оказывается, простудилась: сходила в клозет, в котором в то время температура разнилась от температуры палаты на 20 [градусов] (сноска в тексте: по словам студентов [не ординатора!], ожесточение произошло вследствие того, что больная съела 6 плюшек и коробку конфет!)

Баня больной должна быть безусловно воспрещена, особенно жаркая. Ей следует избегать всяких случаев возможности вспотеть. Держать ноги в тепле. Это правило для старых так формулируется: чем субъект старше, тем строже должен следовать этому правилу.

[При болезнях желудка] прежде всего – диета. Бульон (не питательное, но нервное средство), куриные яйца, белковые вещества (самые легкие), немного углеводов (в самой легкой форме), легкое мясо, молоко. Сладкое, жирное желудка труднее всего варит. Специальная диета для больного с катаром желудка. Кушать, когда захочется есть. Правильная еда в полдень, тогда наибольший аппетит. Когда не хочется есть – не ешь! Сколько есть? Этого нельзя сказать ни для себя, ни для других. Следует говорить так: «Ешь столько, чтобы после обеда не было тяжело». Если есть тяжесть после еды, это значит, объелся. Редко кто имеет нормальный аппетит, ибо чуть малейшее расстройство, аппетит нарушен. Есть следует не торопясь, при торопливой еде проглатываются большие куски и горячая пища – условия для раздражения пищевода. Отсюда болезни пищевода у молодых людей и рак у старых. Из-за стола вставать, когда не чувствуется голода, «не бойтесь, что мало съели», ибо через некоторое время вы опять сможете есть, почувствуете голод, – таким образом, вы будете есть 5–6 раз в день.

Кушанья, употребляемые в пищу, должны быть без приправ. Подливы и соусы должны быть избегаемы, так как к ним примешивается уксус, который и сам по себе неудобен, а при принятии [внутрь], безусловно, вреден. Ветчина теперь в большом употреблении: вкусно, аппетитно, легко жуется. При особом приготовлении трихин бояться не следует: нужно запекать ветчину. Отваренная ветчина менее надежна, чем запеченная. Если ветчина нехорошо запечена, то от нее можно заразиться Taenia. Жирное, сладкое, углеводы – тяжелы для желудка, посему такая смесь – чай, сахар, сливки, хлеб – имеет те же свойства. Икра – превосходная закуска: те же яйца, только пожирнее. Питье. Столько вводить жидкости, чтобы не ощущать жажды. Иные пьют много понапрасну. Ожирение происходит не только от обильной пищи, но и от обильного питья. Если больной мало пьет, следует увеличить питье, мерилom для этого служит цвет мочи. Иные не пьют простую воду (вместо нее чай и прочее) – от этого получается склонность к запорам. Хорошее средство от запоров – простая вода. Совет: по окончании курса минеральных вод чай пить меньше (не горячий), чтобы избежать потения. Пить лучше простую воду, которая не пот гонит, а мочу. Табак – ограничить. Чай – хорошее возбуждающее средство. Трудно сказать, какой вред от чая. [Разве что] крепкий чай производит бессонницу.

После долгих катаров к старости бывает упорное несварение пищи, сильное истощение организма и анемические явления (что смешивают с пернициозной анемией). Чем скорее поправляется больной, тем менее возможности предполагать атрофию слизистой оболочки желудка. Молодым людям с гастритом надо гулять, спать должен много, если не спит – лекарство, не утомлять себя. Гулянье дает сок. Людям жирным, потливым, со слабым пульсом спать после обеда нельзя: желудок растянут, отрыгнуть во сне не может, это отражается на сердце, и может быть удар. Молодому человеку можно и после обеда спать.

Главную роль в терапии катара желудка играют минеральные воды (о них ниже). Пиявки (под ложечку) – только в исключительных случаях катара (жесткие боли в желудке, вздохнуть нельзя, лихорадка) – тогда нужно опорожнить желудок насосом и поставить 8–10 пиявок. Мушки при катаре желудка редко употребляют, они хороши, когда, несмотря на лечение, сильные боли под ложечкой не проходят, но это не гастрит, лихорадки нет, боли невралгические.

Делали попытку ставить терапию на основании содержимого желудка и его изменений, для чего нужно применять выкачивание желудка. Оно не всегда успешно и пригодно лишь при расширении желудка, но так как расширение представляет весьма редкое явление, то и выкачивание становится исключительным средством. Дискредитируют [выкачивание] потому, что неграмотно применяют. Характерное расширение происходит при сужении выхода [из желудка] и диагностируется опорожнением громадных масс. Что раньше признавалось за расширение, на самом деле им не было. В большинстве случаев насос излишен. Против расширения предпринимаются следующие меры: введение пищи небольшими порциями, массаж, индуктивный ток (массаж надежнее электричества). Души – средства, направленные для сокращения желудка. Какой душ? Теплый не действителен, холодный производит понос, а также может произвести припадок колики. Поводы к показанию ляписа и Magist[er]ii bismuthi: нервность, боли, поносы. Если больной нервный, с маленьким катаром, то ляпис очень помогает: действует на нервы, а также и на желудок (немного). Magist[er]ium bismuthi – не столько для нервных, утоляет боли, поносы и склонность к ним.

Горькие, горько-ароматические и болеутоляющие средства. Первые пригодны больным истощенным и изможденным, в этих случаях иногда прямо дают горькие вещества без предварительного применения минеральных вод. Иногда это так обстоит: летом кат[ар] освобождает, зимой опять вступает в свои права, воды только ухудшают: больной худеет. Тут же врач дает горькие, из них самые употребительные – кондуранго и extr[actum] nucis vomicae. Первый действует только на желудок и кишки, второй – на нервную систему (и при вялом состоянии кишок, и при расширении желудка), дают и при поносе, и при запоре. Вторые – при очень сильных болях. Горькие и ароматические [средства] хороши для людей преклонных лет слабого сложения, людям молодым, здоровым при гастрите нужны диета и щелочи. Старикам много щелочей не надо давать. Quassia, Gentiana редко употребляют, чаще трифоль, полынь, Cortex aurantii, рвотный камень (Nux vomica), кондуранго – прекрасное средство и на вкус не очень горькое.

Rp.: Decocti Condurango ziii

Aquae distillatae ziii

M.D.S. Давать по 2 ложки в день после еды.

Для провинции: в чайник всыпать zii коры кондуранго, поставить на 15 минут на самовар. 3 ложки выпарить, 6 останется.

Иногда появляются нестерпимые боли: сейчас [же] нужно действовать. В таких случаях употребляют морфин (Захарьин употребляет редко), белладонну, каннабис. В последнее время Захарьин остается довольным каннабисом. Белладонна и каннабис не делают запора. Новое средство

против рвоты – кокаин. При болезнях желчного пузыря – покой, если запор – опорожнить, каннабис.

Кто страдает болями – худеет, от худого сна и питания.

Пути к образованию желчных камней: от гастрита, воспаления двенадцатиперстной кишки и d. choledochus. Желчь вытекает, когда кислое содержимое затекает в d. choledochus и раздражает его и желчный пузырь. Пища весьма жирная способствует образованию желчных камней. Ту же роль играет и потливость, благодаря которой меньше жидкости выпадает на долю желчи и почек. Ограниченное отделение желчи вследствие закупорки желчных ходов. Раздражение желчного пузыря может вызвать катар его, за которым может последовать перитонит. Камни могут находиться в пузыре и других местах. Влияние их: больно, когда больной согнется, проходит и т.п.

Припадки желчной колики. Внезапно появляется боль в области желчного пузыря, отдающая или в лопатку (у мужчин), или в руку и ногу (у нервных девушек). Боль держится некоторое время (несколько часов) и прекращается. NB! Частый пульс при коликах делается редким. Гиперестезия сопровождается обыкновенно колику. Продолжительное держание этих болей может вызвать желтуху, которая иной раз выражается в темной моче. От чего зависит припадок печеночной колики? Захарьин полагает, что она зависит от судорожного сокращения желчного пузыря, подобно судорожным сокращениям межреберных мышц («ребро за ребро заходит»), мочевого пузыря (у нервных, которые при некоторых условиях не могут помочиться), желудка (при ulcus rotondum обычно с жесточайшими болями). Поводы для припадков: движение, езда, душевные волнения, пища (много съел) и т.д. Первичная колика не бывает без камней, но раз камни уже исчезли, припадки все-таки могут остаться. У людей крепких, не нервных припадки печеночной колики после исчезновения камней могут исчезнуть. Бывают случаи, что камни желчного пузыря не обнаруживаются при жизни – у крепких людей.

Терапия печеночной колики. Электрический ток действует неверно. Тепло на место боли и чисто нервные средства: эфир (по 15 капель 2–3–4 раза в день), капли Дюрана (Захарьин выкинул из них скипидар), настойка (или экстракт) Cannabis indicae («зеленая микстура») 2 раза по 5 капель (но надо заметить, что больные привыкают к нему, а посему следует давать так: начать понемногу, с 4 капель, в день 1 или 2 раза, а потом дозы увеличивать (3 раза по 8–9 капель и т.д.). [Бывают] случаи интоксикации.

Лечение камней. Минеральные воды и кроме того эфир + скипидар. Чем бледнее моча, тем меньше жди успеха от минеральных вод. Теперь употребляют новые средства: вводят в желчный пузырь через зонд прованское масло (Zvi) – средство новое, еще точно не обследованное, по сему Захарьин не рекомендует. Смесь эфира и скипидара приносит видимую пользу, но Захарьин скипидара не дает: желудок портит. Другие врачи имели хорошие результаты, может действовать и на желчные камни. Для Захарьина главное средство – минеральные воды. Эфир и скипидар – болеутоляющие средства.

Лечение почечных камней и песка сводится к уменьшению пота. Чем меньше нервен, тем меньше пота, ибо боли вызывают пот. Против пота самое обыкновенное средство – обтирание водой (температурой ниже тела), спиртом (с солью), для той же цели, но гораздо реже употребляется атропин (самое надежное у чахоточных). Долго давать его нельзя, ибо могут наступить явления отравления: расстройство зрения, которое, положим, потом проходит, сего ради дают атропин в пилюлях, хотя в каплях вернее было бы его действие, но опасно поручать капли больному. В форме капель 2 капли pro dosi, в виде пилюль ½ грана на 25 пилюль. В день 2–3 дозы, а затем перестать на время, если же потливость не исчезает, после перемены опять

давать. Противопоказания при обтираниях: понос, склонность к кашлю, колики, подагра. Обычно у простудливых предпринимается предварительное лечение водами, а иначе рискуют усилить подагрические боли, усилить припадки колик. Кто спит, тот не нервен, стало быть, не простудлив. Купанье чрезвычайно уменьшает склонность к простуде.

Все, что говорено о печеночной колике, относится и к почечной колике: боль при пальпации между гребнем подвздошной кости и последним ребром. Терапия схваток [почечной колики] совпадает с терапией желчного пузыря. В сильных степенях – под кожу морфин ($\frac{1}{6}$ – $\frac{1}{2}$ грана), внутрь действие медленнее и не такое сильное. Можно и ванну применить.

Потливость поддерживает все упомянутые страдания. Цистит и пиелит образуются после образования камней, а иногда вызываются травмой и простудой. У женщин *colica renal* и *ren mobile* очень часто по причине родов. Смещенная почка [может] не прощупываться, смещение может быть незначительно, а растянутые нервы вызывают боль. Смещение почки часто бывает у много рожавших похудевших женщин. Жировая клетчатка почек уменьшается, и почка оттягивается вниз. Во время беременности при увеличении матки боль проходит, ибо почка приходит на свое место. Бывает и у мужчин похудевших. Известное положение неблагоприятно при данном страдании – швеи, игрока в карты. Ременной пояс иногда полезен – при езде, движении, [а] вообще – вреден. На время присутствия каменной покойное положение.

Одежда, лиф, корсет. От сильного затягивания поясом происходят страшные запоры, усиливаются боли при коликах. Целесообразный корсет должен иметь вид пояса, вверх от середины должен простираться на 3 пальца, вниз – на 3–4 пальца. Если искусно перевязать живот, то можно излечить женщину от *ren mobile*. Профессор Захарьин употребляет для этого следующий пояс: из самой легкой, но плотной материи (например, пеньки), спереди его кладут на середине между лобковым симфизом и пупком (причем не должен сбиваться вверх), на боках приподнимается и позади стягивается легкой застежкой. Чем легче этот пояс, тем лучше. Чтобы не скатывался этот пояс, в него вставляют китовый ус. NB! Живот не удерживает почки, подобно фокуснику-индусу, который пальцем хочет удерживать арбуз. Ввиду возможности образования между стенкой живота и поясом промежутков следует закладывать последние приготовленной ватой.

Против ожирения рекомендуют лишить углеводов, но от этого больные и худеют, и слабеют, посему если и нужно

прекратить углевод[истую] пищу, то не сразу, а постепенно. Эбштейн прибавляет жир к пище, «которым будто бы притупляется аппетит», – доза истины. Молоко приносит пользу жирным (в особенности со слабым сердцем). Сначала дают только молоко: в первый день два стакана, во второй – три стакана и т.д.

Терапия: хождение по горам – метод Эртеля. До усталости ходить нельзя, редко кому полезно ходить до усталости, у подагриков – тем более. Для неврастеника – чем усиленнее ходьба, тем лучше (но не до усталости).

В качестве кинезиотерапии для женщин летом очень полезно заниматься косьбой, а зимой, вооружившись лопатой и метлой, расчищать снег. Как в том, так и в другом случае нет пыльного воздуха. Ручная гимнастика производится до легкого сердцебиения. Не следует ходить в ветреную погоду. При ходьбе употреблять одежду полегче: меньше располагает к потливости. Брюшные мышцы лучше всего возбуждать индуктивным током и массажем, при коликах этого делать нельзя, а также при гиперестезии кожи.

«Шумок» в сердце. Опыт показывает, что частенько и сердце жиреет (обволакивается жиром), что выражается, между прочим, слабым пульсом. Систолический шум (анемический, динамический) – обычно функциональный, диастолический шум очень, очень редко бывает функциональным, а многие совсем сомневаются в них без органических изменений. Причины: малокровие, неправильное сокращение мышцы. Следует помнить, если есть диастолический шум, стало быть – органические изменения: шум у основания – болезнь аорты (ищем подтверждение в других симптомах). Систолический шум у верхушки указывает на функциональную (прежде – относительную) недостаточность клапанов. Прежде объясняли это так, что при гипертрофии клапаны запаздывали в своем росте, а потому стали недостаточными. Захарьин думает так: мышца слаба, нет нормальных, энергичных сокращений ее, а также и сосочков – отсюда и недостаточная работа заслонок. Терапия больных с таким сердцем: движение, эфирно-валериановые капли, другим – запретить или ограничить курение. Капли пригодны, когда больной лечится от полноты и жиру и в это время нужно поддержать сердце. Умеренное курение для людей здоровых, крепких видимого влияния не оказывает. Но от него могут произойти *angina pectoris* и головокружение. Людям со слабым сердцем и пульсом наложить запрещение на курение. Чай действует, как кофе ([последний], пожалуй, повреднее и посильнее), вино еще вреднее, а табак всего вредней. Вино на женщин плохо действует, на мужчин лучше. Влияние его на половую сферу, на сон (расстраивает), [на] сердце (ослабляет).

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 155–162). Название на полях – *Gastritis, colica hepatica, renalia, подагрические припадки*. Дата первой лекции не указана, разбор этой пациентки продолжался 28, 31 октября, 4, 5, 7, 11, 12 ноября 1886 года.

Шкала Реомюра. При указании температуры вод (для внутреннего и наружного применения) Захарьин обычно пользовался шкалой Реомюра: $^{\circ}\text{R} \approx 0,8^{\circ}\text{C}$. При измерении температуры тела Захарьин пользовался шкалой Цельсия.

Эфирно-валериановые капли (*Tinctura Valerianae aetherea*) – настойка корня валерианы на спирту и этиловом эфире. Иногда к ней прибавлялись гофманские капли – смесь эфира со спиртом в соотношении 2:3, предложенная Фридрихом Гофманом (1660–1742), немецким врачом и педагогом. Смесь эфирно-валериановой настойки с гофманскими каплями Захарьин, по воспоминаниям слушателей, называл «наши капли», их получали едва ли не все пациенты клиники.

Magisterium bismuthi – современное название – висмута субнитрат (*Bismuthi subnitras*).

Кондуранго (*Gonolobus condurango*) – растение, произрастающее в Андах и Восточной Африке, ранее считалось действенным против рака желудка, но исследования не подтвердили его эффективности. В Фармакопее не упоминается, используется в народной медицине и гомеопатии против заболеваний желудка.

Nux vomica – рвотный орех, или чилибуха, семена этого растения содержат стрихнин.

Quassia, Квассия – род многолетних растений семейства симарубовые, из которых в качестве лекарственного средства использовался отвар древесины Квассии горькой (*Quassia amara*) чрезвычайно горький на вкус.

Gentiana, Горечавка – род многолетних (и однолетних) растений, лекарственное значение имеет Горечавка желтая (*Gentiana lutea*), которая занесена в Красную книгу.

Трифоль, Вахта трехлистная, *Menyanthes trifoliata* – многолетнее травянистое растение, листья которого используются в качестве горечи, входят в состав аппетита, желчегонного и успокаивающего сборов.

Cortex aurantii, Померанец (*Citrus aurantium*) – вечнозеленое растение из рода Цитрус, измельченная корка зрелых плодов используется как горечь для повышения аппетита.

Примечание.

Жидкость Дюрана – смесь скипидара и диэтилового эфира в соотношении 1:3, применялась в качестве желчегонного средства. На полях рукописи рецепт этой жидкости записан так:

Rp.: Aetheris sulphuri Zi

Olei Terebenthinae zii

[M.D.S.], то есть соотношение компонентов 1:4.

Вильгельм Эбштейн (1836–1912) – польский и немецкий врач, известен своими работами по лечению ожирения, обезвоживанию, истории медицины, но чаще всего его имя упоминается в связи с описанным им в 1866 году врожденным пороком сердца, который носит его имя (аномалия Эбштейна).

Макс Йозеф Эртель (1835–1897) – немецкий оториноларинголог, известен своими работами по лечению ожирения, особенно с явлениями сердечной недостаточности, основанном на дозированных (благодаря изменению расстояния, темпа и угла наклона) пеших прогулках. *Therapie der Kreislaufstörungen, Kraftabnahme des Herzmuskels, ungenügender Compensation bei Herzfehlern, Fettherz und Fettsucht, Veränderungen im Lungenkreislauf etc.* Leipzig, 1884.

Случай 2

Больная жалуется на боль в левом боку и слабость.

Условия и образ жизни. Больной 30 лет, живет она в нижнем этаже воспитательного дома, который расположен в нездоровой местности, на берегу Москвы-реки. Помещение, занимаемое больной, неудовлетворительно. Меньшую часть лета живет на даче на Воробьевых горах или в Богородске, большую же частью в Москве. Неправильностей в образе жизни никаких нет. Нынешнее лето не купалась, прошлое же купалась в продолжение 3 недель раза 2 в неделю, пока не заболела.

Status praesens 24 ноября 1881 года. Язык сух, жажда невелика, жидкости вводит мало, аппетит уменьшен. Со стороны желудка не замечается ничего ненормального, диспепсии нет, опорожнение кишок правильно, нет ни запора, ни поноса, только раз пришлось прибегнуть к опию, ибо больную как-то прослабило 2 раза, причем испражнения были жидкие. Позыв с болью, вне же позыва боли с урчанием по тракту кишок теперь не замечаются. Органы мочеполовые не представляют ничего ненормального. Печень не увеличена, и боли в стороне ее так же, как и в области желудка, теперь нет. Органы дыхания и кровообращения. У больной наблюдается незначительная одышка, дышит она 26–28 раз в минуту. Пульс между 80 и 90, среднего наполнения. Питание больной упавшее, она бледна и худа. Температура немного ниже нормальной. Нервная система. Сон без всяких лекарств хорош, часов 7–8 в сутки; спит лежа на правом боку и на спине. Головокружения бывают только тогда, когда больная приподнимается в постели, чтобы посидеть, тут у нее темнеет в глазах. Головные боли бывают иногда в продолжение суток, болит темя и виски; в настоящее время голова, по словам больной, «пуста», что выражается в том, что ей трудно соображать.

Объективное исследование. Перкуссией и аускультацией ничего ненормального в легких не находим. Область глухого звука сердца увеличена, и у всех четырех отверстий его слышен шум с первым временем. Пульс правильный по ритму, среднего наполнения, артерии не извиты, в шейных венах слышны анемические шумы. Диафрагма в стороне селезенки приподнята, толчок сердца ощущается выше. Живот в левой своей половине вздут, селезенка значительно увеличена, ощупывая, мы находим опухоль с гладкой поверхностью, нижняя граница ее заходит ниже пупка, правая – до срединной линии живота, вверх она поднимается гораздо выше нормального. Ощупывая живот в стороне печени под правым подреберьем, мы причиняем больной боль в левой стороне живота, подобная же боль чувствуется больной при давлении в подложечной области; если будем надавливать на край ребер левой стороны, то боли не ощущается, при ощупывании же переднего края селезенки боль весьма значительна. Давя сзади на позвоночный столб, а также в области левой почки, мы не причиняем больной никакого беспокойства, переходя же на переднюю поверхность живота, вызываем боль в области опухоли.

Anamnesis. Больная, будучи 5 лет от роду, перенесла коклюш, на 11-м – одновременно тиф и воспаление легких, при чем около месяца была без памяти, всего проболела в то время около

2 месяцев. На 12-м году у больной была корь, после которой у нее в продолжение года болели глаза, так что она ничего не видела. На 15-м году лечилась от малокровия, чувствовала слабость и по временам головокружение. Регулы пришли на 15-м году и в первый раз запаздывали, при чем крови отходило мало. Будучи 20 лет больная поступила в Воспитательный дом, где на второй год по поступлении заболела перемежающейся лихорадкой и страдала кровотечениями из носа и десен, в то же самое время у нее регулы сделались весьма обильны. Месяца 3 спустя после начала лихорадки у больной появились кашель и суставной ревматизм, сильнее всего выражавшийся в голеностопных и коленных сочленениях. Лихорадка особенно сильна была в первый год своего существования, приступы были неправильны, продолжались часа 2–3, причем были озноб и пот, так проходило недели 2, затем наступал промежуток времени около месяца, свободный от пароксизмов. Вместе с появлением лихорадки у больной начались боль под ложечкой, изжога и отрыжка, которые стихли у нас в клинике. С началом желудочных явлений совпали также и кишечные, выражавшиеся поносом, по временам переходившим в запор. Когда больная уезжала из Воспитательного дома, лихорадка прекращалась. После первого года болезни был перерыв года 1½, когда больную не лихорадило, всего же болезнь продолжалась около 9 лет. Зимой прошлого года приступы приходили реже и правильнее. За 2 года до поступления в клинику больная заметила опухоль в левом подреберье и боль, которая в сравнении с болью под ложечкой была незначительна, опухоль увеличивалась с приступами лихорадки, боль же значительно усилилась только в последнее время. Боль под ложечкой началась 8 лет назад, является приступами 10–15 раз в день и держится около 5 минут; нынешнее лето сильных болей не было. 20 сентября была рвота кровью, около 8 стаканов. Кровь темная, свернувшаяся, испражнения в то время цветом походили на кофейную гущу. После поступления в клинику была вторая рвота кровью, кровь, выведенная рвотой, была исследована под микроскопом, причем увеличения количества бесцветных телец найдено не было.

Anamnesis лечения. Больная принимала хинин, который сначала производил головную боль и шум в ушах, усиливал боль под ложечкой и расстраивал пищеварение. Три раза принималась лечиться мышьяком, каждый раз принимала мышьяк в течение недели, последнее лечение мышьяком было в октябре. В июле принимала спорынью с хинином и мышьяком (было кровотечение из носа). Долго лечилась железом, последний раз в октябре, оно расстраивало пищеварение. Прибегала в июле и декабре прошлого года к Argentum nitricum в пилюлах. От ревматизма лечилась хинином. При кашле пила сельтерскую и селезскую воду с молоком. В сентябре от потливости принимала атропин. Почти всю прошлую зиму пила эссенциальную воду, а нынешнее лето в продолжение 3 недель – холодную эмскую.

Diagnosis желудка и кишок. Восемь лет продолжающаяся боль под ложечкой и два раза повторившаяся рвота кровью дают нам право предположить о существовании рака или круглой язвы желудка. Отсутствие опухоли в желудке, а также и молодость больной говорят против предположе-

ния о раке. Относительно язвы можно было бы заключить с достоверностью, если бы не было налицо болезни селезенки, которой может обуславливаться появление кровавой рвоты. Боль при круглой язве желудка бывает двух родов: кардиалгия, когда язва помещается при входе в желудок и когда боль совпадает с прохождением пищи из пищевода в желудок и с отрыжкой, когда кислое содержимое желудка выходит из него в пищевод, и гастралгия – боль в самом желудке, притом если язва помещается при выходе из желудка, то боль эта начинается несколько времени спустя после принятия пищи, вообще же с ним не совпадает, так что может являться и натошак. Больная наша жаловалась на боль под ложечкой, в чем нет ничего удивительного, ибо она не может иметь правильного пищеварения, так как масса крови находится в селезенке, в остальном же теле ее мало, отсюда – диспепсия. Теперь желудочные явления стихли, вероятно, благодаря диете и покою, прежняя же боль под ложечкой обуславливалась, по всей вероятности, большим количеством пищи, с которым слабый желудок больной не был в состоянии совладать. При круглой язве желудка бывает ограниченное болящее место, иногда даже опухоль, ничего подобного у нашей больной мы не находим. Но отрицать существование язвы все-таки нельзя. Главная причина ее образования заключается в расстройстве кровообращения в стенках желудка, что наблюдается при болезнях сердца и селезенки. В последнем случае в различных органах, как, например, в мозгу, был находим пигмент; такой пигмент по связи сосудов селезенки с сосудами стенки желудка мог попасть в эти последние и обусловить таким образом их закупорку. Итак, за язву говорят молодой возраст больной, боли, рвота и болезнь селезенки, но сама селезенка может обусловить рвоту кровью. По всей вероятности, у больной была диспепсия, перешедшая в катар желудка, явления последнего благодаря диете и покою стихли, но благодаря покою же и диете могли стихнуть и явления круглой язвы, но и это обстоятельство не говорит против присутствия язвы. Что касается состояния кишок больной, то в них мы диагностируем катар, главным признаком которого, как в острой, так и в хронической форме, считаем понос, по временам переходящий в запор. До 20-летнего возраста больная пользовалась сносным здоровьем, с появлением же лихорадки появились желудочные явления и понос, так тянулось до последнего времени. Живот у больной теперь вздут отчасти благодаря опухоли селезенки, отчасти же – метеоризму, обусловленному катаром кишок. Печень не увеличена, и чувствительности в области ее нет, хотя последней следовало бы ожидать как следствия лихорадки. Органы мочеполовые не представляют никаких патологических уклонений. Органы дыхания и кровообращения. Дышит больная чаще нормального, что объясняется отчасти тем, что диафрагма вследствие метеоризма стоит выше, отчасти же тем, что больная анемична, она потеряла много крови рвотой, да притом еще много крови в селезенке, эта кровь может считаться по отношению к остальному организму мертвым капиталом. Значительные ненормальные явления в сердце и сосудах надо объяснить, во-первых, поднятием диафрагмы, а во-вторых, малокровием больной, ибо если отнести увеличение области тупого звука к болезни сердца, подозревать существование которой мы имеем основание, так как у больной 8 лет тому назад был сочленовый ревматизм, то, предположив поражение *valvulae mitralis*, мы при аускультации у верхушки имели бы с первым временем шум более сильный, чем в других местах, но у нашей больной шум с первым временем слышен одинаково у всех четырех отверстий. Эти шумы функциональные, зависящие от малокровия, что подтверждается также шумами, выслушиваемыми в шейных венах. Существовать болезнь сердца 8 лет, было бы значительное расстройство компенсации, у нашей больной его нет, даже в малом кругу кровообращения. Увеличение области тупого звука зависит от поднятия диафрагмы, которая прижала сердце к грудной стенке.

Питание упало. Официально лихорадки нет, но больная худая, с упавшим питанием, у нее следовало бы ожидать падения температуры градуса на $1\frac{1}{2}$ ниже нормы, и между тем у нее она почти нормальна. Зноба и жара нет; пота, несмотря на то что подобные больные очень потливы, также нет. Но наша больная от сильной потливости принимала атропин, это-то, вероятно, и есть причина отсутствия пота в настоящее время. Чахоточным дается атропин по $\frac{1}{50}$ грана на прием ($\frac{1}{2}$ грана на 25 пилюль) в продолжение 4–5 дней и потом приостанавливается недели на 3, иногда даже совершенно прекращается. Нужно положить, что у нашей больной температура на $1\frac{1}{2}$ градуса выше нормальной, то есть что у нее лихорадка, хотя и в малой степени, но все-таки есть.

Нервная система. У больной мы диагностируем 2 рода головных болей: одни острые, другие сопровождаемые чувством пустоты, причем больная не может собрать мыслей, последние наблюдаются у большинства анемиков.

Diagnosis болезни селезенки. Селезенка значительно увеличена и чувствительна, особенно чувствительностью отличается передний край ее. В желудке и печени ничего ненормального теперь нет, чувствительность же при давлении в области их можно объяснить давлением брюшных органов на селезенку, ибо, если мы будем надавливать в области печени, все больше и больше удаляясь вправо, чувствительность постепенно исчезает. Что же в селезенке? Лейкемию следует исключить, ибо исследование крови и лимфатических желез дало отрицательные результаты, так как нет количественного увеличения бесцветных кровяных телец. Псевдолейкемия, сходная с лейкемией по своей связи с интермиттентом и по поражению лимфатических желез и костного мозга, отличается от нее тем, что при ней не бывает увеличения бесцветных кровяных телец. Но и псевдолейкемия должна быть исключена, ибо хотя и замечается связь данной болезни селезенки с интермиттентом, но мы не видим поражения желез. Из чего состоит опухоль? Обыкновенно припухание селезенки зависит от переполнения ее сосудов – гиперемии, при этом селезенка бывает рыхлая и болезненна. При долгом существовании гиперемии является гиперплазия, при этой последней селезенка бывает чрезвычайно велика, менее рыхлая, чем при гиперемии, но и менее болезненна. Не абсцесс ли это? В начале, да и теперь еще трудно отрицать его существование. Но с достоверностью утверждать это мы не можем по той причине, что боль, бывшая в начале чрезвычайно сильной, вероятно, вследствие травмы, понесенной больной во время переезда из Воспитательного дома в клинику, теперь стихает, между тем как при абсцессе она должна была возрастать. При абсцессе была бы лихорадка с пиемическим характером, но у нашей больной хотя температура тела и выше нормальной, но с пиемической лихорадкой никакого сходства не имеет. Лихорадка же бывает и при простой опухоли.

Итак, относительно язвы желудка ничего определенного сказать нельзя. Относительно же абсцесса нужно быть в заключениях еще осторожнее, может быть, он и есть, но наблюдаемые у больной явления можно объяснить и помимо абсцесса. Тем не менее абсцесс может образоваться. Здесь может быть и разрыв ткани селезенки. Когда этот последний бывает на большом протяжении, то влечет за собой безусловную смерть, небольшой же вызывает ограниченный перитонит, который поддерживает боль. Итак, что здесь – одна ли гиперемия с гиперплазией, или медленно развивающийся абсцесс, или, наконец, ограниченный перитонит – сказать пока нельзя.

Терапия. При поступлении у больной были рвота, понос, селезенка увеличена и болезненна, пульс слаб. От поноса давали опий. Рвота прекратилась сама собой, так что полторахлористого железа, с целью остановить ее, давать не пришлось, да на него в подобных случаях больших надежд не возлагают, но железо мы давали и после того. Индикацией к употреблению последнего послужили, во-первых, анемичность, во-вторых, то, что у больной была кровавая рвота, а

железо могло послужить как предохраняющее от рвоты в силу своего вяжущего действия. Итак, терапия состояла для желудка в диете, для кишок – в опио, пульс поддерживали вином. Питание улучшалось железом, остается действовать на лихорадку и селезенку. Так как больная принимала много хинина, то ей следовало бы дать очень большой прием его, а между тем она склонна к поносам. Вследствие той же склонности к поносам ей нельзя давать и мышьяк. Из противохорадочных остается еще эвкалипт, который в одно время наделал много шума. Было замечено, что в местах, где растет эвкалипт, нет лихорадок, вследствие этого стали давать его больным лихорадкой и будто бы видели успех. Но дальнейшие исследования не оправдали возлагаемых на него надежд, к тому же эвкалипт производит понос и, следовательно, для нашей больной непригоден. Класть теплое на область селезенки нельзя, ибо оно усилит гиперемия; у нашей больной повязка с ватой с целью защитить селезенку от толчков. Для действия на селезенку можно прибегнуть к холоду: класть мешок со льдом, рассчитывая, что действие холода дойдет до селезенки и уменьшит гиперемия ее, но при отнятии холода сосуды расширяются и приток крови в селезенку увеличится. В данном случае к холоду прибегнуть нельзя, опасаясь вызвать понос, плеврит или перитонит. Электричество также употребляется для уменьшения селезенки, но успех сомнителен: было по поводу электричества больше опровержений, чем подтверждений. У нашей больной селезенка громадная, а действие тока ограниченное; притом так как мы опасаемся существования абсцесса, то лучше не прибегать к лечению электричеством, тем более, притом, что у нас остаются еще другие [методы]. Мозлер при tumor'ах селезенки после интермиттента предлагал впрыскивать в паренхиму раствор мышьяка. Опухоль при этом должна иметь плотную консистенцию; 8 дней больному дают хинин, затем на область селезенки кладут мешок со льдом, затем уже при посредстве шприца Праваца впрыскивают в селезенку раствор мышьяка. После операции снова кладется мешок со льдом. Мы не можем раздражать желудок больной, да притом и сам способ лечения опасен, ибо, по словам самого Мозлера, впрыскивание мышьяка может повлечь за собой смерть. Итак, остаются души. Первое время мы воздерживались от употребления душа, ибо пульс больной был слаб и у нее был понос; теперь же мы смеем можем приступить к душам.

План лечения. Скоро должна прийти менструация, перед которой обыкновенно количество крови в печени и селезенке бывает увеличено, потому до наступления менструации будем продолжать давать больной вино и железо и предпишем диету и покой. На время менструации прекратим давать железо, по окончании же снова назначим железо и начнем лечение душами. Для начала будет достаточна сила струи, получаемой при помощи ручного насоса, температура воды между 29 и 30°R.

19 января 1882 года. Железо давали больной в виде

Rp.: Liq. Ferri sesquichlorati gtts xvjjj

Aq. distil. 3vj.

M.D.S.

Теперь больная принимает уже девятую трехунцевую склянку. Силы больной мало-помалу оправились, так что она могла сидеть и ходить по комнате, тогда ей назначены были души, которых сделано семь, начали с 28°R и дошли до 26½°R, души эти больная перенесла хорошо.

Status praesens. Аппетит хорош, жажда умеренная, желудочных и кишечных явлений нет, моча в достаточном количестве, нормальной окраски. Регулы скоро третий срок, как не приходят. Печень несколько увеличена и чувстви-

тельна. Органы дыхания и кровообращения не представляют ничего ненормального, только пульс чаще 80, наполнения порядочного. От поступления больной в клинику до того времени, как в последний раз мы говорили о ней, ее лихорадило очень мало, температура только раз достигла 37,4°С, все же остальное время была ниже, что, как мы тогда упомянули, хотя и не нормально для больной с таким упадком питания, как наша, но не указывает на сильную лихорадку, тем более, что тогда больную не знобило, она не чувствовала жара и не потела. Но потом температура чаще стала подниматься, так что на второй таблице 11 раз была выше 37,5°С и из них 4 раза 38°С. По третьей таблице, отметки на которой начинаются 6 января, несколько раз температура была выше 37,5°С и один раз 38,2°С; были и поты весьма обильные, но они теперь стали меньше. Питание несколько поднялось. Сон хороший, часов 9 в сутки, головокружений, головных болей и болей в руках и ногах нет. Селезенка в продольном размере как будто уменьшилась, в поперечном же стала больше, ибо прежде пальца на 1½ не доходила до пупка, теперь же зашла за него, вместе с тем она стала немного тверже.

Diagnosis. У нашей больной мы диагностировали tumor lienis chronicus, находящийся в связи с интермиттентом. Этот хронический процесс обострился, так что мы упомянули тогда, что у нее, может быть, произошел разрыв селезенки с ограниченным перитонитом. Упомянули также о возможности существования абсцесса, причем эту возможность считали маловероятной, ибо болезненность уменьшилась, да и температура была невысока. Вследствие таких соображений мы и назначили вышеупомянутое лечение, которое оправдало возложенные на него надежды. Но температура стала чаще подниматься, появились поты, чувствительность селезенки стала особенно сильна в одном месте – нет ли в этом указания на абсцесс? Успокаивает обстоятельство, что лихорадка не похожа на септикемическую, поты уменьшились, у нашей больной нет поносов, обыкновенно сопутствующих септикемии. Тем не менее мысль о пробном уколе становится все неотвязчивее. Нельзя надеяться устранить абсцесс восстановлением сил больной, а следует позаботиться о его опорожнении, которое может произойти благополучно, но особенных побуждений к проколу нет, так как нет истощения. Можно опасаться повторения кровавой рвоты, так как селезенка, судя по увеличению печени, зависящему от задержки менструаций, переполнена кровью.

11 февраля [1882 года]. Менструация пришла, и кровавой рвоты, которой мы опасались, не было. Теперь ненормальна только селезенка; в ней мы подозревали существование абсцесса, отрицать его нельзя и теперь, но его исключает пока то обстоятельство, что лихорадка не приняла до сих пор ни септикемического, ни пиемического характера. Мы делали души, электризовали, но успеха от этого не видели. Нужно подумать об уменьшении селезенки другими средствами. Мышьяк не имеет резкого влияния на селезенку, впрыскивание его в рыхлую паренхиму селезенки вызывает сильные припадки вследствие соприкосновения мышьяка со стенками сосудов. Впрочем, может быть, придется прибегнуть и к этому средству. Теперь, в силу того, что гастритических явлений нет никаких, мы решили дать хинин до шума в ушах и потом перейдем к душам с более сильной струей, от которых мы видели успех при лечении опухоли селезенки после последней войны. Хинин будем давать по 10 гран через час 3 раза в день, причем при первых двух приемах по 10 капель tincturae opii simplex; так 2 дня, затем отдых, а потом – 2 дня по 40 гран.

Примечание.

Печатается по рукописи 1884 года (с. 68–88). Озаглавлено Tumor lienis. Status praesens описан 24 ноября 1881 года, о пациентке упоминалось на лекциях 19 января и 11 февраля 1882 года.

Фридрих Мозлер (1831–1911) – немецкий терапевт, профессор (в 1876–1877 гг. – ректор) Университета Грайфсвальда.

Случай 3

Жалобы на боль в правой стороне в области нижних ребер. Status praesens. Девочка 15 лет. Местность хорошая (в Калуге), к купанию непривычна, баня нечаста. Не курит. 2 рюмки портвейна в день – пост[оянно] с год. Кофе не пьет, а чай, какао, воду (много, стаканов 6), теперь меньше. Ела 5 раз в день, но понемногу: завтрак, полдник, обед, ужин, чай с хлебом. Слегка училась (5 часов в день), постов не соблюдала. На воздухе бывала и зимой. NB! Кто не купается в эти годы – непригодно для здоровья.

Объективное исследование. *Органы пищеварения и мочеполовые органы.* Печень увеличена. Верхняя граница несколько выше, а нижняя далеко ниже. (В рукописи имеется рисунок, на котором нижняя граница печени расположена практически горизонтально чуть выше уровня пупка.) Если давим на ребра в области печени, боли нет, стало быть боль не зависит от ребер. Печень подвижна, сращений в плевре нет (не плеврит). Болит прямо печень, да и больная, когда просят указать больное место, кладет руку прямо на печень. Ощупываем твердое тело, напоминающее формую печень, поверхность гладка, неровностей нет, бугров (как при раке) нет. Sulcus нет. Отрицательные явления: желтухи, асциты нет и не было. Источник болей – не желудок, иначе были бы тошноты, рвоты и т.д. Регулы начались год назад, с болью, на ½ года прекратились и появились вновь, в малом количестве продолжают дни 2. Fluor albus нет. Жажда невелика. Аппетит хорош. Еда: ¼ хлеба, ¼ курицы, 2 яйца, 2 стакана бульона, куриные котлеты. Переваривание легко, опорожнение правильно. *Органы дыхания и кровообращения.* Дыхание немного часто. Оно и понятно: боль в печени, живот более наполнен, диафрагма выше, да и лихорадка – заставляют заключить, что это число еще мало. Пульс раньше 90, теперь 75, среднего наполнения. Очень бледна. За год похудения нет, побледнение есть. Прежде поты, теперь малы. Давнишнее лихорадочное состояние (5–6 раз ниже 37,5°C, а все – выше). Лихорадка 38,5°C, иногда моча красна, а иногда – озноб. Жар чаще к вечеру: тогда является склонность лучше полежать. *Нервная система.* Характера спокойного. Сон хорош, лучше, чем был. Плечо болит (только при давлении), в плече боли тоже поменьше. Боль в правом плече, когда давят на самую головку os. humeri, подвижность значительна, но закладывать руку за спину – больно. Все другие отправления, кроме печени, нормальны. В клинике давали йодистый натрий 30 гран в день, после обеда и спустя ½ часа после ужина. От йода – параллельное улучшение всех припадков: температура падала, печень уменьшалась.

Anamnesis. Родители здоровы. Было у матери 6 беременностей: 4 здоровы, 2 выкидыша (не первых). От второго мужа – 2 выкидыша. NB! Все острые лихорадочные болезни производят выкидыш, а в хронических наичаще [выкидыши] приходится на долю сифилиса. В последнем случае обыкновенно так бывает: сначала 2 выкидыша, 3-й плохонький рождается и скоро умирает, то же и 4-й, 5-й, наконец, здоровый; и это относится только к отцу и матери с здоровым организмом, сумевшим передать сифилис. Наша больная родилась крепкой девочкой, первые 2 месяца вскармливалась матерью, а потом кормилицей, у которой на ногах и на шее были рубцы, а на голове – струппя (несомненный сифилис). С тех пор и у девочки появились на голове струппя, которые не проходили до 3 лет. Притом больная стала худеть. Лечение: давали препараты железа. С 5-летнего возраста лечили рыбьим жиром. Больная до 8 лет не представляла признаков здоровья. С 8 лет появилась светобоязнь, стали болеть глаза (ирит и кератит), лечение: йод и железо принимала долго, но в малом количестве. Засим – поносы. 3 года назад (с лета 1883 года) заболела настоящей болезнью. Накушалась ягод, появилась боль под ложечкой, в правом боку и плече, которые скоро прошли; следующей зимой – повторилось. 2 года назад (летом) боли участились и усилились, с января прошлого года увеличилась печень. Давали хинин, салици-

ловый натрий, антипирин, Карлсбад – улучшений не было. Йод не принимала. Слух плох (с 4 лет), зрение ослаблено (доктор Крюков констатировал следы сифилитического кератита и ирита). Зубы не доросли, резцы имеют зубчатость. NB! Триада Гетчинсона: зубчатые зубы, ослабленный слух и зрение – признаки наследственного сифилиса – к нашей больной не подходит.

Диагностика – легка. В другой местности эту больную можно было бы принять за Ierгам в смысле продолжительности страдания. Против туберкулеза говорит увеличение печени. Золотуха? Слово «золотуха» теперь исчезает, но есть нечто, что ни туберкулез, ни сифилис, но особая болезнь, которая должна иметь особое название. Золотуха обнаруживается в детском возрасте: дети пухлые, рыхлые, толще, крупнее, но видно, что опухлость эта нездоровая. Кожа и слизистые склонны к заболеваниям в виде всяких катаров: насморк, [слезятся] глаза, кашель, поносы и т.д. Опухают железы. Если дети вырастают, то становятся наклонны к анемии, туберкулезу; в других случаях дело идет к выздоровлению. Профессор Захарьин признает золотуху только в детском возрасте. Другие относят золотуху к последствиям сифилиса и туберкулеза. Захарьин не согласен. У нашей больной золотухи быть не может, остается, стало быть, сифилис. В status praesens одно страдание указывает на сифилис: боль сосредоточена именно только в кости. Из давня признаком сифилиса служило усиление болей по ночам. Печень равномерно увеличена, сохранила свою форму, плотнее нормальной, гладка, подвижна. Желчные протоки (желтухи нет) и кровеносные сосуды (асциты нет) – здоровы. [Печень] чувствительна, боль усиливается по ночам. Что дело не в желчных камнях, против этого говорит то, что вся печень чувствительна, нет желтухи, печень плотна, и йод не помог бы. Гипертрофия печени: все припадки похожи, за исключением одного – нет желтухи. Эхинококк: обыкновенно располагается по желчным протокам, иногда по лимфатическим сосудам – тогда похоже на данную печень, за исключением – нет водянки, трудно отличить без других данных анамнеза и влияния йодистого натрия. Когда сифилитическое поражение идет дальше, то печень изменяется: становится рубчатой. Ожирение печени: печень нечувствительна и нет лихорадки. У нашей больной может быть амилоид (печень при нем нечувствительна), но присоединенный к сифилису. Рак печени. Против говорят: а) возраст, б) величина печени, в) чувствительность, д) присутствие лихорадки, е) течение – у нашей больной печень поражена уже 2 года, будь это рак, больная давно бы умерла, ф) общий вид.

Прогностика тяжела. Судя по бледности лица, мы заключаем, что кроветворение слабо. Вполне здоровой быть не может, и даже на относительное здоровье рассчитывать нельзя. Бывают улучшения, но ненадолго, ибо должны уступать возвратам, у нашей больной от природы задатки хороши, аппетит, сон, испражнения – хороши. NB! Особенность детского возраста – аппетит не ухудшается при лихорадке.

Лечение. Нельзя ли предотвратить заражение, например, вырезав ulcus durum? Попытки были неудачны. Захарьин не лечит ртутью, когда нет розеола. Ртуть между втираниями можно давать внутрь или под кожу. Что давать: ртуть или йод? В начале лучше ртуть, а в поздних стадиях йод. Некоторые утверждают, что йод помогает, когда раньше применяли ртуть. Наш случай противоречит, ибо больная раньше не употребляла ртути. Манера давать: дают столько (чтобы прошло), да еще полстолька (после).

Француз Фурнье, ученик Рикора, произвел реформу меркуриального лечения, [предложив интермиттирующий прием ртути и йода]. Успех очень резкий. Месяц йод – сразу получается облегчение больного, а затем – ртуть. Спустя месяц или останавливают, или усиливают. Йод, бесспорно, помогает в позднейших стадиях, а также помогает выходению ртути, которая выделяется в продолжение 6–7 лет слюной, почками и печенью. Стоматит происходит от слюны, в которой

выделяется ртуть. От ртути могут происходить страшные дизентерии. Отчего появляется меркуриальная дизентерия, достаточно неизвестно, но это отмечено как факт у хирургов и гинекологов [использующих сулему]. Сулема – лучшее антисептическое средство. Бывает поражение почек от ртути: сифилитические явления улучшаются, но в моче появляется белок. Нет ртути – нет белка.

Самое лучшее лечение летом с горячими ваннами (Пятигорск, Аахен и т.д.). Лечение повторять раз в год.

Терапия нашей больной. В продолжение месяца приняла йод.

Rp.: Kalii jodati ꝑj

Aq. distil. ꝑvj

M.D.S. 4 столовые ложки в день, действие его скоро обнаружилось.

Продолжать до тех пор, пока он оказывает действие (около 1 месяца), после чего следует прекратить, ибо больная привыкнет, после этого отдых, но неполный, будем давать ртуть: сперва втирать скрупул в день, а потом «наладим» по Фурнье недель на 5. Без ртути обойтись нельзя. Как подействует – неизвестно. В день ванной втираний не было. Вина не пила. Принимала 2 раза в день по 15 эфирно-валериановых капель. Десны мазались Tinctura Myrrhae и Tinctura Gallarum (ana), и полоскался рот бертолетовой солью во время втираний. Аппетит тот же, хотя не особый, от йода диспепсических явлений не было, функции кишок правильны. Селезенка – без перемены, моча та же, печеночных болей нет. Глухие боли в области печени исчезли. Объем печени уменьшился. От йода уменьшение шло быстрее (по крайней мере на палец), от втираний – на полпальца. Желтухи не было и нет. Испражнения хороши. Асцит не было и нет. Дыхание стало реже (18–20) – от уменьшения печени. Температура начала падать со дня лечения йодом и через 2 недели упала до нормы. Не потлива, даже при ваннах. Пополнела, менее

бледна, чем при поступлении. Осталась легкая боль в правом плече (периостит) при закладывании правой руки на левое плечо. Печень уменьшилась неравномерно, левая сторона уменьшилась больше (в рукописи есть рисунок).

Сифилис поражает внутренние органы весьма часто. Диагностика ясна, все другие страдания новообразовательного характера быстро ухудшаются от йода. Наша больная расцвела.

Будет успех, но будущность темна. Большой успех от умеренного употребления йода и втираний. Имеет значение печень и ее функция. Успех был, как ни была грозна прогностика вначале. Опыт показывает, чем раньше поражает сифилис, тем труднее вылечить. Чем больше осталось элементов от печени, тем прогноз лучше. Печень уменьшилась, но нет следа атрофии печеночных элементов: [кожа] нормального цвета, моча бледная. Если моча бледна, следует думать об уменьшении мочевого, печеночного и кровяного пигмента. Гуммозные опухоли быстро уменьшаются от йода, следует полагать, что у больной были гуммы. Возврат может случиться, но может быть, что организм справится.

Следует иметь в виду, что больные [привыкают] к лекарствам. Если давать много минеральной воды, могут развиваться скорбные явления. Выгоднее давать остановку, а затем повторять. За излечение нашей больной нельзя ручаться. Каков отдых? Месяц-другой пройдет – хорошо, но все-таки следует повторить, в особенности летом, когда можно усилить лечение и пребывать на воздухе, последнее необходимо при специфическом лечении. Но едва ли пройдет так до лета. Ухудшение, впрочем, наступит вряд ли раньше 2 месяцев. Боже избави пропустить [лечение]! [Все возможное] следует употреблять на лечение. Послать ее на Кавказ. Теплые ванны (Пятигорск). Там пригодно: теплый воздух, горячая почва – не может простудиться. Гигиена. Привычка к воздуху. Холодные обтирания, которые действуют и на малокровие.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 147–150 и 167–168). Озаглавлено «Hepar syphilitica». Разбор этой пациентки продолжался 10 и 14 октября, 26 и 27 ноября 1886 года.

Жан Альфред Фурнье (1832–1914) – один из основоположников научной венерологии, с 1869 года читал специальный курс сифилидологии в Парижском университете, в 1876 году создал кафедру кожных и сифилитических болезней. Его книга «Сифилис и брак», упоминаемая на полях рукописи этой лекции, была издана на русском языке в 1882 году.

Филипп Рикор (1800–1889) – французский хирург и венеролог, путем сомнительного с этической точки зрения эксперимента твердо установил, что сифилис и гонорея – разные заболевания.

Tinctura Myrrhae и Tinctura Gallarum – настойки мирры и турецких чернильных орешков, использовались при заболеваниях десен благодаря их противовоспалительным, антисептическим и вяжущим свойствам.

Случай 4

Больной 65 лет, жалуется на слабость, боль в груди и под ложечкой, отрыжки, рвоты, невозможность глотать твердую и жидкую пищу.

Status praesens. Квартира суха, тепла, отхожее место холодное. К купанию непривычен. В баню не ходит несколько лет. Немного потлив. Не курит. Чая, кофе употребляет мало. Ест 2 раза в день. Посты соблюдает. Родился в Могилеве, был сложения крепкого, был здоров до последних 4 лет. Сифилиса не было. Начала изматывать [боль], появились диспепсия и катар, все это постепенно усиливалось, 3 месяца назад пища перестала проходить.

Ежедневная еда в клинике: стакан молока, чая, немного бульона (2 ложки), немного судака, 2 яйца всмятку, 1 стакан Зельтерской воды, 2 ложки Марсалы (4 раза по 5 капель). Каннабис ¼ грана, на ночь морфин. Кондуранго не принимает. Все это глотает свободно, маленькими глотками; пища не на долгое время останавливается на уровне мечевидного отростка. Объективное исследование. Органы пищеварения и мочеполовые органы. Тошноты и рвоты после еды в первую неделю не было, а потом появились. В рвоте – свернувшееся молоко. Слюнотечение. На низ через 1–2 дня без клистиров. Экскременты бледноваты. Мочи мало, с запахом ацетона. Живот немного вздут, под ложечкой чувствительность. На

средней линии находим tumores – не в связи с печенью, они чувствительны на ощупь. Органы дыхания и кровообращения. Боли в груди по ребрам и грудине (в подреберьях) – иррадиирующие на обеих сторонах – имеют связь с желудочными болями. Дыхание 24 (учащено), не кашляет, учащение дыхания находится в связи с чувствительностью. Сердце заходит за сосковую линию. Атероматоз артерий, тоны слабые, шумов нет, пульс слаб. NB! Шумы слышать у больного можно при хорошей деятельности сердца. Сильно похудел, тучен не был. По временам лихорадит, зноба не было, пота тоже. Нервная система. Сон 3–4 часа, теперь побольше, болей меньше. Нечастые головокружения, голова слаба.

Распознавание. Далеко [в] правом и ниже [в] лев[ом] подреберье находим опухоль с грецким орех, в клиническом смысле злокачественную опухоль, она может быть и не в желудке, ибо нет важных признаков – кровавой рвоты. Рак желудка можно признать только тогда, когда опухоль ощущается в области желудка. Опухоль быстро растет. Перитонита нет. Зондирование в данном случае бессмысленно и бесполезно. Бывают сужения пищевода у истеричных, они характеризуются тем, что иногда бывает улучшение. Зондирование всегда вредит. Диагностика может быть поставлена и без зонда. Самой частой причиной сужений бывает рак, реже – сифилис, еще реже – сужения прочих

видов. Зондирование возможно лишь при сужениях, происходящих от рубцов.

Чай теплый и горячий располагает к запорам и употребляется как нервное средство. Общие возбуждающие про-

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 169–171). Разбор этого пациента начат 3 декабря, вторая лекция, дата которой не указана, состоялась не позже 9 декабря.

Неврастения, функциональные расстройства пищеварения

Неврастения – возбужденная слабость.

Плохой покой, бессонница, упавшее настроение духа и т.п. Невралгия, мигрень, болит спинной хребет. Делят неврастению на церебральную и спинальную, но это затемняет дело. Бывают случаи, когда преобладают явления мозговые, а иногда и спинальные. И наоборот, но чаще параллельно. Неврастеники дурно переносят жару. Кто привычен к купанию и купается летом, тот сильнее, и лучше проводит лето. Неврастения с болями (мигрени, спина) и без болей – прогностика хороша. Другая форма неврастении (у женщин) жестче, но менее частая. Бессонница еще сильнее, упадок сил еще значительнее. Присоединяются всякие боли, мигрени, [в] спине, руках, ногах (чаще в голове и спине – irritation spinalis; при давлении последние не усиливаются – центральное происхождение), биение сердца, запоры и т.д. Прогностика хуже, лечение то же. Причины неврастении – тиф, огорчения, угнетенное душевное состояние, сильная умственная и физическая деятельность, вино, карты, женщины, наследственность.

Терапия. Удаление от тяжелых впечатлений. Правильно руководить движением и сном. Неврастеникам и простудливым надо гулять не в сырую и ветреную погоду, а в тихую, ясную и сухую, хотя бы и в мороз. Гулять надо сначала немного, не до усталости, гулять много, но с отдыхом или небольшими прогулками. Такие гуляния приносят неврастенику громадную пользу, но усталость усиливает неврастению. Если неврастенику, привычному к умственной деятельности, совершенно запретить ее, он сделается ипохондриком, станет до мелочей заниматься своим здоровьем. Умственную деятельность надо разрешать, но так же, как гуляние: не сразу много и не до утомления, в особенности не до тяжести в голове (это признак расстройства кровообращения в мозгу, порча мозга). Массаж. Иногда его женщины не переносят: усиливает похотливость. Купание, душ. Душ назначают не сразу, а предварительно дня 3–4 обтирания с водкой, водкой с солью и т.п. Душ при поносе – помеха, усиливает. Мышьяк ([показания:] аппетит плох, запоры, нет болей в кишках и желудке, желудок надежен), в противном случае ляпис. Приемы – обязательно в пилюлях. Прием или перед едой, или после. Пилюля – и глоток воды. Начинать с двух пилюль (½ грана), через 5 дней – три, через 4 – четыре. «Больше 6 недель не даю». Затем передышка и дальше повторение. Бромистые препараты, смесь их очень хорошо действует (10 гран на ночь). Если бромистые препараты нельзя дать вследствие катара желудка, у женщин при сильных *menstrua*, давать каннабис по 10 капель на ночь, особенно когда боли в животе. Бром хорош для людей, сильно работающих головой. Бром тяжел для желудка. Каннабис не такое верное средство, как препараты брома,

изводят тошноту, посему их оставили, а дают вино с водой. Чистое вино возбуждает. Каннабис оказался недостаточным, прибавили морфин. Зельтерская вода [усиливает] тошноту, в ней много газов. Раку йод вредит.

но хорошо действует при болях в желудке. Если каннабис или бромистые препараты не помогают – электричество. Электричество и гальваническое (всего скорее), и индуктивное хорошо действует. Теперь ставят на спину 2 больших электрода, один выше, другой ниже (сильный ток при малых электродах причиняет боль), или электрод в ванну, один электрод в воду, другой – на тело больному. Общая фарадизация: больной становится ногами на электрод, другим электродом врач водит по голове.

От расстройства нервного бывает и расстройство пищеварения. *Dyspepsia nervosa* – усиление (иногда уменьшение) отделения желудочного сока и соляной кислоты. Нервное расстройство пищеварения. Катара в нем нельзя признать, и явления непостоянны. Сон плохой, расстройство пищеварения и т.д. Усиленное отделение желудочного сока – сравнение: огорчение – и слезы. О соляной кислоте как [лечебном] средстве – не употреблять. При *dyspepsia nervosa* боли при давлении на подложечную область нет, она бывает при гиперестезии *nervosa*. Перемена обстановки, отдых, сон, движения не до усталости, купание, диета – все прошло в 2 недели, но может возвратиться, если больной обратится к прежнему образу жизни. Круглая язва и атрофия в России редко встречаются. При раке нет свободной соляной кислоты в желудке, при катаре она уменьшается или совсем исчезает.

Задержка позыва и неврастения – самые частые причины запоров. При запорах и катаре толстых кишок, когда температура не повышена, моча темнее от индола. Для запоров – особ[ое] лечение. Нитрат серебра – превосходное средство против нервов, но запоров не исправляет, а усиливает. Достаточно клистиров – как, ежедневно, или нет, – следует соображаться с пищей и т.д. Холодный душ на живот действителен. Слабительные нельзя применять. Долго нет на низ, а потом поносы – обстоятельство, не требующее лечения против поносов.

Кто сначала страдал запорами, у тех потом послабление будет сменяться поносами. Часто слабило с болью – катар (позыв, ничтожное испражнение, слизистое). Присутствие слизи указывает на катар толстых кишок.

Лечение. Тепло на живот, тепло в комнате: боли меньше. Лучше лечь в постель: скорее отделаешься. Ровное тепло, ноги в тепле. Избегать холодного питья. Лучшее – опиум (5 капель несколько раз в день). *Tinctura opii simplex* – лучшая, капли Иноземцева – сложный препарат, экстракт перечной мяты – вредная примесь, несколько капель, пожалуй, производит приятное чувство теплоты. Местное средство – клистир, жиденький, крахмальный, теплый (28°[R]), небольшой (1 стакан), можно опий прибавить, 8 капель, но осторожно – быстро всасывается! В последнем случае (с опием) – внутрь ничего. Смотреть на голову. Если клистир этот недостаточен, к клистиру с опием прибавлять танин (10 гран на клизму).

Примечание.

В своих лекциях Г.А. Захарьин очень много внимания уделял состоянию желудочно-кишечного тракта. В рукописи Ф. Дементьева проблемам неврастении и нервной диспепсии (*dyspepsia nervosa*) посвящены 3 подряд лекции – 16, 17 декабря 1886 года, дата третьей не указана (л. 174–175). Заметки о дифференциальной диагностике и лечении функциональных расстройств пищеварения имеются во многих других местах этой рукописи, для удобства чтения мы приводим их здесь, дополняя текст лекции в соответствующих содержанию этих заметок местах.

Капли Иноземцева – в состав этого средства, использовавшегося при желудочно-кишечных заболеваниях, входили 1 часть настойки рвотного камня (чилибухи), 5 частей экстракта перечной мяты, 20 частей настойки бобровой струи, 120 частей настойки опия, по 240 частей эфирно-валериановой настойки и спиртоэфирной смеси и 480 частей настойки ревеня.

Метод лечения Митчелла

Лечение Митчелла принято очень многими терапевтами, его книга носит название «Как делать кровь и жир?» Обращаясь к большому количеству рожала, кормила, большие хлопоты. За 10 лет иссохла, потеряла аппетит, сок и т.д. Когда кормит ребенка женщина не вполне здоровая, худеет, а иногда дело доходит до головокружений, способ Митчелла дает быстрые результаты и быстро распространяется. Рекомендации со всех сторон. «Метод его, безусловно, хороший». Он запрещает все, что истощает больного (безусловно!), и предписывает полный покой, и телесный, и душевный. Заставляют лечь в постель на 6 недель и отнюдь не делают ни одного движения, в первую неделю не дозволяется даже головы поднять, самой кушанье резать и т.д. Иногда испражняться позволено, ибо испражнения лежа усиливают запор. Умственное занятие. Читать как можно меньше (читать в лежачем положении не пригодно) – пусть слушает, как другой читает.

Обмен веществ способствует массажу, им же заменяются активные движения (2–3 раза в день, часа 2), ибо без него не было аппетита и сна. Массаж всего тела, начиная с кончиков пальцев до шеи, оставляя нетронутой голову. Нога: сначала кожу, потом сочленения – пассивные движения, чем настойчивее, тем лучше. Есть иногда серьезное препятствие, особенно у женщин: массаж вызывает похоть. Coitus же противопоказан. Явления похоти: сон плох, нервная система возбуждена. Как противиться? 1) женщина должна производить массаж, 2) бедра не массировать, 3) на животе массировать верхнюю и среднюю брюшную

Примечание.

В рукописи Ф. Дементьева метод лечения по Митчеллу излагается дважды: в лекции о катаре желудка 31 октября 1886 года (л. 159, 160, случай 1 в данном издании) и 25 февраля 1887 года (л. 183–184). Эти описания во многом дополняют друг друга, мы приводим объединенный вариант.

Сайлас Уэйр Митчелл (1829–1914) – американский врач, писатель. Захарьин ссылается на его книгу «Fat and blood: and how to make them», изданную в 1877 году.

области (не нижнюю). Иногда так бывает: больная вначале покойна, но к концу, когда она уже поправляется, массаж раздражает – массаж уменьшают. К концу шестой недели – резкая перемена наблюдается: больная проявляет волчий аппетит, полнеет, крепнет, спит и т.д. Голова светлеет. Под влиянием такого лечения появляется страшный, волчий аппетит. Митчелл дает и советы, как кормить во всей строгости: с первого дня вина немного и молоко (кроме него ничего, воду – нельзя, чай – можно) – от 4 чашек до 4 стаканов, и следующие дни тоже. При развитии аппетита он дает много молока. Молоко тем хорошо, что в малом количестве утоляет голод. Через 2–3 дня [появляется] аппетит, а далее – и мясо, и масло, и хлеб, и т.д. По системе Митчелла полагается есть маленькими порциями через каждые 2 часа. К деятельной жизни приучает постепенно.

Все remedia – в сторону. Бромистый натрий может вести к скорбуту. Но железо и мышьяк – другое дело. Когда нет аппетита, мышьяк – лучшее средство. В данном случае ничего не давать, кроме вина и «капель». Во время менструации массаж непригоден. Запор – клистир и массаж живота (не слабительное). Обильная менструация – эрготин (½ грамма в день), горячие спринцевания. Сон – внутренних средств нет. Удалить из среды, уничтожить заботы – поместить в особое помещение. Массаж прямо дает сон. И кроме того – постоянный ток (в виде ли электрической ванны: два здоровенных электрода на спину, один повыше, другой пониже, чем больше электрод, тем больший ток можно пустить) Теплые ванны увеличивают регулы. Ток не близко к голове.

Грудные и заразные болезни**Случай 5**

Больной жалуется на слабость и боль в правом боку.

Status praesens. Больной – студент 22 лет, среднего роста, хорошего телосложения, не худ, окраска кожи несколько бледна. Семь дней как живет в Москве, в третьем этаже каменного дома, в сухой, теплой, хорошо вентилированной и светлой комнате. Столом пользуется в студенческой кухмистерской, чая пьет стакана по 3 два раза в день, водку и пиво – изредка, в умеренных количествах, воды немного. Курит 30 папирос в день. В бане бывает в 3 недели раз, не купается. NB! Всегда следует советовать больным купаться, если нет к тому каких-либо противопоказаний, потому что купание кроме укрепляющего действия на нервы уменьшает предрасположение к простуде. Занимается часов шесть в день, спит достаточно, летом много гуляет, зимой же бывает на воздухе часа два в день; громко разговаривает, читает вслух. NB! При страдании грудных органов всегда нужно спрашивать о работе их.

Органы пищеварения. Язык суховат, покрыт налетом, сильная жажда, глотание безболезненное, живот невелик, гастритических явлений нет, склонен к запорам. *Мочеполовые органы.* Моча идет свободно, без затруднений и болей, кислой реакции, количество ее уменьшено, цвет оранжево-желтый, сахара нет, следы белка, отстой, не имеющий ничего характеристического для лихорадки, содержит мочеислые соли, зерна мочеислого натра и кристаллы мочевой кислоты. Больной потеет. NB! При вопросе о моче надо взять в расчет количество испарины. *Urethritis et epididymitis* прошли бесследно. *Ulcer a lues'a* не было. В правом боку в области печени болей нет. *Органы дыхания и кровообращения.* Насморка нет, голос чистый, но слабый. Одышки нет, кашель умеренный, но сильнее прежнего – с

мокротой, которая чрезвычайно характеристична: она вязкая, клейкая, тягучая, с трудом выводится, плотно пристает к стенкам сосуда, так что его можно опрокинуть, не вылив содержимого. В ней содержится кровь. Где же нет примеси крови, там она бесцветна, стекловидна, в ней нет форменных элементов. Сердцебиения и кровохаркания нет. Боли в правом боку. Дыхание поверхностно, при попытке сделать глубокий вдох больной морщится, это ему, видимо, трудно, после этой попытки следуют кашлевые толчки. Суставного ревматизма и тифа не было. Была *febris intermittens*. Заметно общее бессилие, нынешнюю ночь спал хорошо, предшествующие – худо.

Anamnesis. Родители здоровы. Кровью никогда не харкал. NB! При болезнях грудных органов всегда следует осведомляться, не харкал ли кровью, не шла ли раньше кровь носом. 2½ года назад имел *pneumoniā cruposā*, которая прошла бесследно, кашля не было. Кроме того, имел [*febris*] *intermittens*, тянувшуюся с октября 1880 по май 1881 года, прошла от больших приемов хинина. Теперешней болезнью заболел следующим образом. 24 сентября утром был здоров, сидел в одной рубашке правым боком к окну. Ночь с 24 на 25-е провел беспокойно: были головные боли, жар, озноб, тошнота, рвота. 25-го легкая боль в правом боку, кашель, сначала сухой, потом с вязкой мокротой, ее немного. 26-го боли в боку, кашель увеличились, жар, пульс 100, правильный по ритму. 27-го поступил с этими явлениями в клинику. Объективное исследование этого дня показало на правой стороне спереди при перкуссии совершенно ясный звук от ключицы до печени, сзади же от нижнего угла лопатки до задней границы печени звук глуше, чем на левой, с характером тимпанического тона; на левой стороне звук нормальный. Аускультация: на левой стороне везику-

лярное дыхание, на правой – сбоку крепитирующие хрипы, неопределенное дыхание, сзади крепитации меньше и слышно бронхиальное дыхание. 28-го больной спал 3 часа, его слабило, носом вытекло $\frac{1}{2}$ столовой ложки крови. Мокроты больше, она менее вязка, крепитации меньше, вместо неопределенного сбоку выслушивается бронхиальное дыхание.

Объективное исследование. Пульс около 80, правильный по ритму, наполнение артерий ниже нормы, то есть слабее нормального. Дыхание поверхностное. При перкуссии груди спереди звук нормальный, сзади же на правой стороне у нижнего угла лопатки звук на протяжении двух или трех плевисметров в поперечнике глуше и выше, чем на левой, сбоку этой разницы почти не заметно. Аускультация: на левой стороне нормальное дыхание. На правой, там, где звук ясен, шум нормальный. В пространстве же глухого звука слышны необильные субкрепитирующие хрипы. Эти хрипы – крупные крепитации – происходят в небольших бронхах, стенки которых, склеиваясь при выдыхании, при вдыхании могут отделяться друг от друга с звучным шумом. Сбоку слышен звук трения плевры. Область глухого звука селезенки увеличена.

Диагностика – легка. Человек был здоров, сидел у окна, ночью появился озноб, затем жар, нынче температура критически упала почти на 3° , затрудненное дыхание, боль в боку, кашель с вязкой, клейкой, кровянистой и трудно отхаркиваемой мокротой, глухой звук при перкуссии, неопределенный шум, крепитирующие хрипы – все это несомненно говорит, что мы имеем здесь одну болезнь, которая локализовалась в легком, и лихорадку нужно отнести к этой болезни. Увеличение селезенки следует приписать бывшему интермиттенту. За острое поражение легкого, а не плевры, говорит здесь то обстоятельство, что при *pleuritis*, хотя и получают глухой звук при перкуссии, тем не менее никогда не бывают слышны хрипы, кроме того, дыхательные шумы или совершенно не слышны, или слышны чрезвычайно слабо. Какая же это болезнь легкого? Не туберкулез ли? У молодого человека, начинающего кашлять кровью, надо иметь это в виду, потому что туберкулез по большей части избирает эти годы, но этому диагнозу противоречат анамнестические данные. Родители, родственники вполне здоровые люди, место хрипов не характерно для туберкулеза и, наоборот, характерно для крупозной пневмонии. Острота случая не говорит за *pneumonia chronica*. Симптомы же крупозной пневмонии ясно выражены.

Исходы и осложнения крупозной пневмонии

Исходы крупозной пневмонии могут быть следующие. Образование абсцесса – это один из редких исходов ее, она теряет тогда свое циклическое течение, кризиса не бывает дней 15–16. Температура повышается, лихорадка очень сильна, пораженный фокус увеличивается. В данном случае всех этих явлений нет. За еще более редкий исход в гангрену также ничего не говорит: нет ни коллапса, ни гнилостной мокроты, и появляется он обыкновенно у людей истощенных. Что же касается перехода крупозной пневмонии в хронический процесс, то наблюдали случаи, когда из острой пневмонии, упорно державшейся, протекала хроническая чахотка. В данном случае, понятно, ничего положительного об этом сказать нельзя. Самый частый исход – разрешение. Мокрота становится обильнее и жиже, в ней встречаются форменные элементы желтоватого цвета, она легко выводится, все явления стихают, температура падает. У нас все явления говорят за разрешение, однако после критического падения температуры 29-го числа утром к вечеру она снова повысилась, значит, возможно предположить какие-нибудь осложнения данной болезни. Какие бывают здесь осложнения? Крупозная пневмония может принять ползучее течение – *pneumonia*

serpens. По большей части пневмония начинается в нижней доле, особенно правого легкого, но процесс, начавшись с нижней доли, иногда может переходить на соседние отделы, причем лихорадка, падая каждый раз при разрешении одного фокуса, возвышается при поражении другого отдела легкого. Таким образом пневмония иногда проходит не только по всему легкому, но перекидывается с одного легкого на другое. Исход этот маловероятен в данном случае: температура поднялась, и никакого другого фокуса при тщательном исследовании не заметно. Кроме того, пневмония может осложниться плевритом. Существование экссудативного плеврита исключает то обстоятельство, что хрипы и другие аускультативные явления слышны чрезвычайно ясно. Что же касается до сухого плеврита, то присутствие его не опасно, он почти всегда сопровождает пневмонию, потому что при воспалении легкого образуются часто неровности на плевре, а иногда даже сращения. Об этом знали уже древние врачи и называли это *pleuropneumonia*. Наконец, *pleuritis exsudativa* может перейти в плеврит с гнойным экссудатом – *pleuritis suppurativa*, тогда бывает упорная лихорадка. Судя по сегодняшнему состоянию больного, хотя это и не невозможно, но также маловероятно. Только с прекращением лихорадки можно исключить возможность присутствия плеврита. Во всяком случае, теперь нельзя исключить из прогностики элемента серьезности.

Pneumonia siccosa имеет циклическое течение подобно тифу, и поэтому ее считают не за местное страдание легкого, а большинство предполагает, что она зависит от заразы и сказывается в поражении легкого подобно тому, как брюшной тиф – в поражении кишок. Если бы заболевание произошло не от особенного возбудителя, то больной получил бы только плеврит. В данном случае простуда играла такую же роль, как при заболевании тифом, – агенты, способствующие более легкому восприятию contagia: сильное душевное волнение, усталость, неосторожная диета, простуда. Эта болезнь представляет опасность ввиду высокой температуры: сердце сокращается чаще, если высокая температура держится долго, оно сокращается чаще и слабее; значительная часть легкого не действует, и под конец сердце может совершенно перестать сокращаться в силу паренхиматозных изменений.

Терапия. *Specificum* против этой болезни нет. Здесь лечение должно быть симптоматическим, как и в тифе, и в других подобных болезнях. При крупозной пневмонии лечение должно быть главным образом направлено против лихорадки, стесненного дыхания и кашля.

Средства. *Каломель*. Хотя это средство в литературе обыкновенно ставится на задний план, тем не менее это одно из лучших жаропонижающих средств, и часто от него не только падает температура, но иногда и совершенно удается прекратить болезнь, хотя, правда, наблюдали случаи, где *pneumonia siccosa* проходила сама собой. Каломель следует давать не иначе, как в первое время болезни, на 3–4-й день, редко на 5-й, никогда на 6–7-й, потому что он сильно ослабляет. Индикации: высокая температура, запор – больного послабит, диафрагма понизится, дыхание будет легче, температура падает – сердцу легче. Контриндикации: понос, отчасти люди истощенные, пьяницы, обессиленные неправильным лечением (слабительными, кровопусканиями, пиявками и т.п.). Его редко следует давать второй раз. Прописывают каломель так:

Rp.: Calomeli sive Hydrarg. chlorat. mite livigatum gr j
Sachari albi gr v.

M.f. pulv. D.t.d. N6. По одному грану каждый час, после шести приемов через каждые 2 часа.

Всего дается 8–10 гран, если больного не слабит, спустя 2 часа после последнего приема, ложку *Ol. ricini*. Поражения рта от ртути никогда не бывает, если от этого назначают полоскание по следующему рецепту:

Rp.: Kalii oxymuriatici ꝑj

Aq. distil. ꝑvj

M.D.S.

Таким образом дается каломель и при роже, тифе и других горячечных болезнях, когда температура высока, запор, язык обложен, боли под ложечкой.

Хинин. Дается там, где нельзя давать каломеля, если только нет противопоказаний со стороны желудка, при высокой температуре, особенно на 6–7-й день болезни, когда прием каломеля недостаточно понизил температуру, непременно только двое суток спустя после последнего приема каломеля. Хинин назначается в больших приемах, по 20–30 гран в сутки, не боясь признаков хинного отравления: шума в ушах, болей в голове и т.п. Обыкновенно приписывается 10–15 гран на прием, через полчаса или час другой такой же прием. При febris intermittens следует, наоборот, давать малые приемы.

Лечение холодной водой, хотя и практикуется при крупозной пневмонии и переносится довольно сносно больными, тем не менее не производит такого резкого действия, как при тифе. Оно, правда, понижает температуру, но в силу того, что при пневмонии затруднено дыхание и стеснено сердце, лучше прибегать к каломелю и хинину.

Digitalis рекомендован Траубе как хорошо действующее на сердце, отвлекающее кровь из легких и понижающее этим температуру. Но здесь digitalis не имеет того широкого применения, как при болезнях сердца, где он дается при частом пульсе, здесь его следует давать, когда сердце здорово, пульс не слаб и не част. После него бывает небольшой collapsus, не представляющий опасности.

Вератрин употребляется так же, как и digitalis, коллапс, производимый вератрином, однако, более опасен.

Главной индикацией к **кровопусканию** считается расстройство в малом круге кровообращения, при отеках в начале болезни, у крепких больных, когда больной задыхается, отделяемая мокрота пениста, кровяниста. В конце же болезни никогда не следует пускать кровь, а нужно прибегать к мушке, вину и сенеге как отхаркивающему. Банка с насечками предпочтительнее пиявок.

Для разрешения остающегося иногда фокуса нельзя рекомендовать помазывание йодной настойкой, потому что действие йода в данном случае не приносит пользы, а всасываясь в этом виде, он вредит питанию. Гораздо лучше в этих случаях ставить мушку, прописывая ее следующим образом:

Rp.: Vesicatorii ordinarii magnitudine designata consperge pulvere cantharidum et camphora aa

adde marginem ex emplastro addhaesivo.

D.S. мушка,

так как камфора кроме успокоительного действия на половые органы сделает менее болезненным нарывание мушки. Для успокоения грудных болей следует назначить опий,

Примечание.

Запись этой лекции содержится в рукописи 1884 года (с. 7–23, на с. 20 имеется температурный лист).

В рукописи озаглавлено «Pneumonia cruposa».

Вератрин – препарат на основе алкалоидов, получаемых из семян сабадиллы (*Schoenocaulon officinale*), токсичен.

Испанская мушка (*Lytta vesicatoria*) – насекомое, содержит кантаридин, обладающий очень сильным раздражающим действием. С древних времен использовалась в качестве афродизиака.

Сенег (*Polygala senega*) – многолетнее травянистое растение, корень которого используется для изготовления отхаркивающих средств.

Доверов порошок (*Pulvis Doveri*) изобретен в 1734 году английским врачом Томасом Довером. В его состав входят 1 часть опия, 1 часть ипекакуаны, 8 частей сульфата калия (согласно Фармакопее) или молочного сахара; применялся в основном при кашле и поносах.

Случай 6

Главные жалобы. Больная жалуется на одышку и кашель. Условия жизни. Больной 22 года, зиму она проводит в Москве, летом же живет на даче. Помещение занимает в третьем этаже каменного дома, просторное, но сырое, отхожее место холодное. Стол всегда мясной. Последние 5–6 месяцев выпивает ежедневно одну рюмку водки, пьет

как средство, понижающее рефлекс, против кашля также опий в виде доверова порошка, когда хрипы не обильны.

Вино – как поддерживающее деятельность сердца. Обыкновенно назначают портвейн, как самое крепкое из вин, потому что оно содержит до 30%, обыкновенное столовое вино – 8–12%, херес и мадера – до 20%.

Терапия и течение данного случая. До поступления в клинику больного не слабило 2½ суток, дома он, кроме pulv. Doveri и по 4 ложки портвейна в сутки, ничего не получал. В клинике ему также был назначен портвейн. 27-го числа ему был дан каломель и, после того как он не оказал слабительного действия через 3 часа, – ложка касторового масла. Его прослабило 3 раза в достаточном количестве темной, жидкой, неводянистой кашицей, понос остановился затем сам по себе, и не было необходимости прибегать к опию. Кроме того, больной бок был завязан фланелью, причем предварительно он был натерт маслом и хлороформом. Терапия 29 сентября. Больной потеет, но это – индивидуальная особенность, следовательно, против этого незначем предпринимать лечения; точно так же можно переждать и [с] лечением лихорадки ввиду падения температуры, так как одна лихорадочная моча не есть индикация. Главная забота должна быть обращена на лечение кашля, потому что при кашле происходит усиленное раздражение легкого, отчего и бок болит, и дыхание затруднено. Против кашля опий в виде pulv. Doveri по 2 порошка по 5 гран в день. То, что мокрота не будет выделяться, нельзя здесь считать контриндикацией, так как хрипы необильны и на ограниченном пространстве. Умеренная легкая пища и вино.

Status praesens до 30 сентября. Боли в груди уменьшились, больной может вздохнуть вдвое-втрое глубже вчерашнего, кашель невелик, но мучителен, мокроты мало, она жиже, в ней форменные элементы. Больной спал 10 часов.

Терапия. Повышение температуры должно быть приписано перенесению больного в аудиторию и нервному возбуждению ввиду ремиттирующего характера лихорадки – хинин в малой дозе (*Chininum muraticum gr ꝑjij* 2 порошка). Для облегчения выведения мокроты сельтерскую или селезскую воду с молоком.

Status praesens 6 ноября. Больного крепит. Грудь в превосходном состоянии, кашля нет, сон хорош, при объективном исследовании на месте, прикрытом углом лопатки, при отведении ее слышны хрипы.

Терапия. Запор пройдет сам собой, больной склонен к запору, делает мало движений, диета однообразна, ему ставят через день клистиры. Понижение температуры ниже нормы в зависимости от питания – против этого вино. Что касается до оставшихся материальных изменений без боли и кашля, то они чаще всего проходят бесследно, если же через 2 дня не будет резкой разницы, то нужно будет поставить мушку. Мушка была поставлена 8 ноября.

горячий кофе и иногда горячую воду вместо чая, который не пьет лет 5. В баню больная ходит раз в 2 месяца, купалась до последнего лета редко, летом же нынешнего года купалась в продолжение месяца, после купания чувствовала себя хуже, чем перед ним. Занимается часов 6 в день вязанием и по хозяйству. Что касается грудных органов, то больная в этом отношении осторожна: не поет, вслух не

читает, изредка только ведет громкие разговоры, на свежем воздухе бывает 3–4 раза в неделю от 1½ до 2 часов. По временам танцует.

Status praesens. *Органы пищеварения и мочеполовые органы* не представляют ничего ненормального. Моча бледная. *Органы дыхания и кровообращения.* Насморка теперь нет, но больная ему подвержена. Свободного дыхания у больной никогда не бывает, в самом лучшем состоянии, которое продолжается ничтожное время, она может взойти без одышки ступеней на 15, дней же, в которые не бывает вовсе кашля, не выдается совсем. Кашель силен, с мокротой, выделяющейся с трудом; этой последней много, небольшая часть ее состоит из слюны, разделяется на 3 слоя, из которых верхний, пенистый, составляет слюна, средний состоит из мокроты слизисто-гноной, богатой форменными элементами, нижний же – прозрачный, стекловидный, легко меняющий место при движении плевательницы, совершенно лишен форменных элементов. Количество мокроты непостоянно, крови в ней теперь нет. Боль в груди ощущается только на правой ключице и под грудной остью, последняя – при кашле. Лихорадки нет. *Нервная система.* Больная спит в полусидячем положении часов 5 в сутки, часто просыпается вследствие приступов кашля. Три года тому назад появились припадки истерии, они повторяются раза 3 в год. В последнее время больная стала раздражительна. Питание упало.

Объективное исследование. Грудная клетка расширена так, что представляет вид бочонка, особенно же увеличен переднезадний диаметр ее, надключичные пространства выполнены, что особенно резко наблюдается при кашле. Шея толста, становится толще при кашле, она немного толще на правой стороне около щитовидной железы, под нижней половиной грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. Движения грудной клетки при дыхании весьма ограничены. При перкуссии всюду получается ясный звук, в стороне печени он опускается ниже нормального, диафрагма стоит ниже пальца на 2. При выслушивании всюду слышатся ослабленные дыхательные шумы, а в середине и нижнем отрезке легкого – сухие и влажные хрипы, количество которых увеличивается при кашле. Пульс около 84, хорошо наполненный, толчок сердца не заходит за мамиллярную линию. Область сердечного притупления не уменьшена, она, может быть, даже увеличена, ибо правая граница глухого звука нормальная, влево же глухой звук сердца доходит до соска. При выслушивании у верхушки сердца слышен шум с первым временем, второй тон на легочной артерии усилен, во всех других местах для выслушивания – чистые тоны.

Анемнез. Больная родилась от здоровых родителей. На 3-м году от роду хворала корью, на 8-м году – золотухой, на 10-м перенесла горячку. Регулы пришли на 15-м году. Настоящая болезнь началась на 7-м году простудой, после которой больная начала хрипеть, появилось затрудненное дыхание. Это болезненное состояние в 2 месяца раз ухудшалось: появился кашель, сначала сухой, потом с мокротой в количестве 1½–2 стаканов в сутки, такое состояние продолжалось суток 2, и в продолжение этого обострения выдавались такие промежутки времени, минут в 5, в течение которых у больной появилось крайне затрудненное редкое дыхание, причем концы пальцев рук и губы синели, лицо делалось красным, конечности холодели, и на лбу при попытке вздохнуть выступал пот. Эти приступы крайне затрудненного дыхания быстро наступали и так же быстро исчезали. Со времени появления регул эти обострения появлялись чаще, через 1½–2 недели, и становились все сильнее и сильнее. Кровохарканье было прежде изредка по одному окрашенному в розовый цвет плевку; за последний год раза 4 по несколько плевков. За 4 дня до поступления в клинику было два плевака жилками крови. 6 ноября 1875 года больная поступила в клинику, где диагностиро-

вали catarrhus bronchialis и эмфизему. Терапия состояла в том, что больная вдыхала стуженный воздух и выдыхала в разреженный, пила силезскую воду с молоком и принимала pulv. Doveri. 23 ноября 1875 года больная облегченная вышла из клиники, после чего в течение целого года у нее оставался только небольшой кашель. Но затем снова начали появляться обострения, они постепенно учащались, усиливаясь зимой и ослабевая летом. В нынешнее лето они появлялись раза 3 в месяц, а в сентябре повторялись через каждые 5–7 суток. Последний приступ был 20 октября и продолжался 2 суток. Характер этих обострений болезни качественно остался тот же, только выделение мокроты увеличилось до 4 стаканов в сутки. При начале приступа одышка усиливается, а по окончании на некоторое время уменьшается. Дома больная продолжала лечение воздухом при помощи переносного аппарата и по временам обращалась к силезской воде; так она пила ее за 1½ года до настоящего поступления в клинику и видела успех: кашель был меньше, мокрота выделялась легче. К силезской же воде прибегала больная за 2 недели до поступления в клинику, пила ее по ¼ стакана ежедневно, но, вероятно, вследствие несоблюдения гигиены пользы не было. При объективном исследовании, произведенном при поступлении больной в клинику, найдено было то же, что и при объективном исследовании, которое произвел профессор Захарьин, только при выслушивании сердца шум с первым временем у верхушки не был замечен.

Распознавание. Органы пищеварения и urogenitalia не представляют никаких патологических отклонений, бледная моча свойственна людям с упавшим питанием. Органы дыхания. Бочковидная грудная клетка, чрезмерное увеличение переднезаднего диаметра и малая подвижность при вдыхании и выдыхании, выполненные надключичные пространства, одышка, распространение ясного звука легкого ниже нормы, покрытие легким печени и оттеснение ими вниз диафрагмы – все это указывает на то, что больная страдает эмфиземой. Выполнение надключичных пространств и еще большее выпячивание их при кашле объясняются тем, что больная сильно кашляет, при этом сокращаются гипертрофированные вследствие усиленной работы мышцы груди и брюшного пресса. Мышцы эти, способствующие выдыханию, при кашле своим энергичным сокращением гонят воздух из нижних отделов легкого по бронхам в трахею, и так как гортань иногда бывает опущена, бронхи несвободны, то воздух отсюда устремляется в верхние доли легкого и расширяет их. По существованию хрипов в нижних отрезках легкого и по тому, что больная не может спать лежа, также и по нижнему прозрачному, меняющему место при движении плевательницы слою мокроты, лишенному форменных элементов, мы заключаем, что у больной есть отек легкого. Но кроме отечных хрипов в нижнем отрезке легкого слышатся еще хрипы и в средней его части, в плевательнице есть слой слизисто-гноной мокроты, богатой форменными элементами, которая свойственна бронхиальному катару, для него характерно также и место пребывания хрипов, ибо при воспалительном процессе в паренхиме, особенно в начале его, хрипы слышатся по большей части в верхушке легкого. Но нет ли указания на воспалительный процесс в паренхиме в жилах крови, время от времени появляющихся в мокроте? На этот вопрос должно ответить отрицательно, ибо нет лихорадки, температура не повышена, язык не обложен, аппетит хорош, нет увеличения жажды, нет красной мочи. Слабый дыхательный шум зависит от затрудненного движения воздуха по воздушным путям, от той же причины зависит и малое количество хрипов при вдохе, увеличивающееся при кашле. Итак, в дыхательных органах мы диагностируем эмфизему, отек легких и бронхиальный катар, этот последний по временам обостряется, обострения продолжаются суток двое, характеризуясь усилением кашля

и одышки и увеличением количества мокроты. Но кроме всего этого больная страдает еще припадками бронхиальной астмы нервного происхождения, это именно те иногда во время обострения повторяющиеся приступы крайне затрудненного дыхания, когда у больной выступает на лбу пот; что эти припадки нервного происхождения, указывается их быстрым наступлением и таким же быстрым исчезновением. А что астма бронхиальная, за это говорит то, что дыхание при ней становится редким, последнее обусловливается затрудненным прохождением воздуха вследствие судорожного сокращения бронхов. Итак, эмфизема бесспорная, печень покрыта легким, диафрагма оттеснена книзу. Легкое должно было бы покрыть также более нормального и сердце, а меж тем область сердечного притупления не только не уменьшена, но даже увеличена. Чтобы решить вопрос, отчего это происходит, следовало бы исследовать подвижность краев легкого в предположении, что у больной произошло приращение их вследствие *pleuritis sicca*. Для выполнения этого исследования надо, заставляя больную вдыхать и выдыхать воздух, перкутировать у края легкого, но ввиду того, что больная не жаловалась на боль, характеризующую плеврит, этого исследования сделано не было. У нее нет и перикардита, ибо нет шума трения перикарда. Нет органического порока сердца, ибо шум с первым временем у верхушки, заставляющий предполагать о поражении *valvulae mitralis*, есть функциональный: слышится не всегда с одинаковой ясностью, иногда ослабевает, во временах же исчезает вовсе, да нет и гипертрофии левого желудочка, неминуемо сопровождающей подобный *vitium cordis*, ибо пульс слабо наполнен и толчок сердца не усилен. То обстоятельство, что область сердечного притупления не уменьшена, объясняется гипертрофией правого желудочка. При эмфиземе атрофируется легочная ткань, стенки альвеол уничтожаются, так что альвеолы сливаются, увеличиваются, вместе со стенками альвеол погибают и кровеносные сосуды, заложенные в них; вследствие исчезновения части сосудов легочной ткани правому желудочку нужно употреблять больше усилия, чтобы прогнать кровь по оставшимся кровеносным путям. Отсюда понятна гипертрофия правого сердца, понятны также усиление второго тона в легочной артерии и отек легкого. Вместе с этим вследствие затрудненного протока крови по легкому левое предсердие, а следовательно, и левый желудочек, получают ее в меньшем против нормы количестве – этим объясняется слабое наполнение пульса. Но если гипертрофировано правое сердце, то чем объяснить нормальность правой границы области глухого звука его? Это может зависеть, не говоря уже о весьма часто встречающейся аномалии в строении легкого, еще и от того, что эмфизема более распространена на правой стороне и, следовательно, эмфизематозно расширенное легкое покрыло гипертрофированное правое сердце. За гипертрофию же этого последнего говорит сверх всего уже сказанного еще и то, что нет расстройств в большом круге кровообращения: ноги не отекают, печень не увеличена. Припухлость правой части щитовидной железы зависит, быть может, от прежде бывшего здесь воспаления, скорее же здесь припухлость вследствие затрудненного оттока крови, обусловливаемого эмфиземой. Лихорадки нет. Нервная система. Плохой сон происходит в данном случае от одышки и отека легкого. Питание упало не в сильной степени – худой больную назвать нельзя.

Прогноз. Смерть больной не грозит, но у нее гипертрофия правого желудочка; за гипертрофией следует атрофия, жировое перерождение. Она нажила уже расстройство компенсации в малом круге кровообращения, расстройств в большом круге пока нет, но больная пережила уже лучшую пору жизни, далее, вероятно, дело разрушения пойдет быстрее, особенно при присоединении каких-либо других болезней и огорчений.

Терапия. При поступлении в клинику больная задыхалась, сильно кашляла, в груди слышалась масса влажных хрипов, и мокроты выделялось мало. Пульс был слабый и частый, 96 ударов в минуту, внизу легкого – отечные хрипы. Представлялся вопрос: на что действовать – на сердце или на дыхательные пути? В подобных случаях нужно действовать прежде на дыхательные пути. Если начать действовать на сердце и дать больной вина и *digitalis*, то отек уменьшится, но так как бронхи заложены мокротой, чем затруднено прохождение воздуха, то *digitalis* подействует плохо. У больной преобладали дыхательные явления, скопилась масса мокроты, больная кашляла, но мокроты вывести не могла; тут, кстати сказать, было бы со стороны врача страшной ошибкой дать *pulvis Doveri* или вообще успокоительные – опий, белладонну и т.п. *Pulvis Doveri* дается в том случае, когда хрипы слышатся на небольшом пространстве, а кашель между тем сильный, но когда в груди масса хрипов, то, давши доверов порошок, можно довести больного до безнадёжного состояния. В данном случае мы прибегли к сенеге, которая по своему действию стоит выше ипекакуаны, не производит тошноты, не может повести за собой понос; действие же ее быстро, и потому в случаях спешных она предпочитается ипекакуане. Итак, больной дали сенегу.

Rp.: Infus. Senegae ex ʒij – ʒvj

[М.]D.S. Принимать через час по столовой ложке.

Одновременно вино, так как пульс был слаб. Пульс сделался полнее и реже, между тем как вино у здорового человека учащает пульс. Здесь же явление это объясняется тем, что вследствие действия сенегеи, как помогающей выведению мокроты, дыхание сделалось более свободным, вместе с тем облегчилось и кровообращение: правый желудочек получил возможность правильно опорожниться, что повлекло за собой более правильный пульс и уменьшение отека легкого, так что после второй склянки сенегеи больная могла спать лежа. Нужно ли давать *digitalis*, который помогает только при гипертрофии? Здесь гипертрофия бесспорная, ибо нет расстройства компенсации в большом круге кровообращения, но надобности в *digitalis* пока не видится, будем продолжать сенегу, если появится опять учащение пульса, то тогда прибегнем к *digitalis*. Это лечение припадочное. Для того же, чтобы вести общее лечение, прежде всего следует обратить внимание на гигиену. Но о гигиене много распространяться не будем, самое лучшее – посылать таких больных на юг, им это приносит гораздо больше пользы, чем чахоточным. Такую перемену климата следует посоветовать и нашей больной, нужно также обратить внимание на то, что помещение в 3-м этаже, притом сырое, весьма вредно действует на здоровье. Купание было со стороны больной безумием. Купание – это тоже лечение холодной водой, оно укрепляет нервную систему и уменьшает предрасположение к простуде. У нашей же больной нервы не требуют лечения, что же касается до простудливости, то здесь надо строго различать предрасположение к простуде от существующей уже налицо простудной болезни. Купание может уменьшить предрасположение, например, к катару бронхов, но если катар бронхов налицо, то купанием его можно только ухудшить. Больной же нашей в высшей степени вредно купание еще и потому, что у нее гипертрофия сердца, от действия же холодной воды сосуды кожи сокращаются, кровь приливает к внутренним органам – этим еще более затрудняется кровообращение. Нет поэтому ничего удивительного в том, что больная шла купаться довольно легко, из купальни возвращалась через силу. Следует запретить танцы и разговоры на свежем воздухе.

Лечение сжатым воздухом введено уже давно. Наилучшим аппаратом считается аппарат Вальденбурга, который усовершенствовал профессор Кремянский. Всего более пользы лечение сжатым воздухом приносит при экссудативном плеврите, когда экссудат всасывается, а легкое

остаётся сжатым. Обыкновенно при плеврите для уменьшения лихорадки назначается хинин, для более успешного всасывания экссудата – банки и мушки, а для расширения легкого – вдыхание сжатого воздуха. Это же лечение практикуется при бронхиальном катаре, при нем бывает обильное отделение слизи, стенки бронхов поражены, сосуды их расширены; для уменьшения отделения слизи нужно сжать сосуды, что и достигается сжатым воздухом. При эмфиземе сжатие сосудов невыгодно, потому при бронхиальном катаре, сопровождаемом эмфиземой, прибегают попеременно то к сжато, то к разреженному, заставляя больного вдыхать сгущенный воздух, а выдыхать разреженный.

Течение. Поступила 27 октября, представляя явления сильной одышки, сильного кашля, не выводя мокроты,

масса хрипов в средней и нижней долях легкого, пульс 96 в минуту. Назначили *infusum senegae* зjj-зvj через 1 час по ложке и 1 ложку вина. Отошла мокрота, хрипов стало меньше, отек значительно уменьшился, больная спала лежа часов 6, тогда как прежде часов 5 в сидячем положении. 29 октября мокрота выводится легко, хотя ее и немного, но средний слой ее, богатый форменными элементами, теперь в 2–3 раза больше, чем прежде. Хрипов влажных и сухих весьма мало; отек легкого исчез совершенно. Сенегу стали давать по ложке через 2 часа. 30 октября сенегу перенесла хорошо, нет ни рвоты, ни поноса, пульс около 74, правильный по ритму, хорошего наполнения; мокроты столько же, как и вчера, выведение ее легко, хрипов меньше, дыхательные шумы ясные.

Примечание.

Запись этой лекции содержится в рукописи 1884 года (с. 51–68). В рукописи озаглавлена «*Catarrhus bronchialis et emphysema*».

Луи Вальденбург (1837–1880) – профессор Берлинского университета, директор клиники Шарите. Значительно усовершенствовал метод лечения сжатым и разреженным воздухом (*Die pneumatische Behandlung der Respirations- und Circulationskrankheiten*, Berlin, 1875). Предложенный им аппарат представлял собой два цилиндра высотой около метра и диаметром около 30 см, нижний, с открытым верхом, частично заполнялся водой, а верхний, без дна, погружался в нижний и при помощи системы грузов мог подниматься и опускаться, соответственно понижая и повышая давление воздуха внутри него. Трубка в крышке верхнего цилиндра присоединялась к маске, закрывающей рот и нос пациента.

Яков Семенович Кремянский (1839–1907) – профессор Харьковского университета. Интересно, что свое сообщение об усовершенствовании аппарата для пневмотерапии профессор Кремянский сделал раньше (10 апреля 1874 года), чем вышла монография Вальденбурга.

Случай 7

Status praesens. Больной 22 года. Павловский Посад. Об-раз жизни: нет постоянного места жительства. Ездит в Украину. Кашляет (бронхит), часто подвергается пыли. NB! В Харькове пыли очень много. Занятия: пакует товар, подвергается разному переменному климату. Баня 1 раз в неделю (жаркая). Мало потлив. Не курит. Пьет много горячего чая, воды не пьет, также вина. Посты соблюдает. Стол 2 раза в неделю. Два месяца отдыхает в Павловск[ом Посаде]. Мать и отец здоровы. Первый сын (первенец). Коклюш был. Наклонность к кашлю. С 10 лет стали появляться одышки по ночам, которые стали учащаться. Летом припадки реже, в холодную, сырую погоду чаще. Лечение – минеральные воды, сжатый воздух, хлоралгидрат, бром (про-ку не было), гигиена. Диета в клинике: 4–5 стаканов чая (не сладкого) – единственное нервное средство у нашего больного (вина пульс не требует), 1 стакан смеси Селезской (Оберзальцбрунн) воды и молока (поровну). Обед и ужин: мясной суп, мясо, котлета, белый хлеб. Дома диспепсии не было.

Объективное исследование. Органы пищеварения и мочеполювые органы. Язык здоров. Печень и селезенка здоро-вы. Почки нечувствительны, моча бледнее нормального. На низ ежедневно 1 раз, достаточно. Болей в животе нет. NB! Запор будет, если есть много хлеба, не выходя на воз-дух. Органы дыхания и кровообращения. Грудь не болит, бывает под ребрами после припадка мышечная боль от усиленных напряжений диафрагмы. Дыхание после кашля чаще, одышки постоянной нет. Боли сердца нет, пульс 72–80, правильный по ритму, наполнения хорошего. [Пер-куторный] звук над грудиной ясный. Кровохарканья нет. Насморки бывают, нос всегда закладывает – и сильно – пе-ред приступами. Сморкается мало, иногда заложит весьма сильно – ничего не идет. Отделяемое слизистое (муцин), форменных элементов мало (иначе отделяемое было бы желтое). Глотать не больно. Не отхаркивает. Голос доволь-но чист (всегда такой). Кашель небольшой, больше утром, в сутки отхаркивает 1–2 плевка зеленоватой мокроты. Бацилл не найдено, а также специфических элементов. NB! Куршмановы спирали и кристаллы Шарко–Лейдена состоят, по-видимому, из белкового вещества и находятся в мокроте катаральной, соединенной с астмой, но иногда кристаллы находятся в мокроте катаральной без астмы. Су-

хие свистящие хрипы на обеих сторонах, и сзади, и спереди (преимущественно спереди) – бронхит. Гортань нормаль-на (судим по голосу). В задней носовой полости опухлость *bursae pharyngealis* (хронический катар носовой полости). Гиперплазия нижней стороны левой раковины, там же полипозные разрастания, они нечувствительны, некро-точивы и не вызывали никаких рефлексов. Не лихорадит, температура 36–37°C. Нервная система. Сон хороший, если нет припадков. Не весел. Головных болей, головокружений нет. Анестезий, судорог нет, рефлексы существуют. Выно-слив, много думает о своей болезни.

Припадок был в воскресенье, 28 ноября, средний. Силь-ных припадков не было с год. В субботу к вечеру больной нехорошо [себя] почувствовал: насморк, завалило дыха-ние, зноба не чувствовал, жар был, во рту не сохло, жажды не было, аппетит меньше. Ночью выступил небольшой пот – несомненно, лихорадочное состояние. Часов в 5 утра было все хуже. Всю ночь напролет не спал. В 9 [часов утра] началось. Днем спал сидя (не лежа), нагнувшись вперед. В груди хрипело и свистело. Редкое дыхание. Кашля, мо-кроты во время припадка нет. Но после в течение 2 часов вышло мокроты рюмки две, мокрота беловатая. В воскре-сенье жара, зноба и пота не было, ел мало. В 10 часов в вос-кресенье опять прихватило, но легче, мог спать и пройти (в субботу пройти не мог), по окончании вышло тоже не-много мокроты. В воскресенье принял 2 порошка морфина. В понедельник днем чувствовал [себя] хорошо, и вечером ничего не было. Спал очень хорошо.

Распознавание. Сэ рассматривает астму как функцио-нальное расстройство продолговатого мозга – изменение возбудимости. Прежде полагали, что астма может быть при здоровых легких и зависит от спазма бронх[иальных] жел[ез], теперь это оставлено. Смотрели как на чисто нерв-ный припадок, и действительно, иногда припадок про-исходит у совершенно здоровых людей: не кашляет, хотя при подробном расспросе оказалось, что он [кашель] есть, и выделение [мокроты] очень мало. Характер: дыхание резкое, выдыхание затруднено. Диафрагма стоит низко. Главную роль играет диафрагма. На нос прежде обращали мало внимания, иногда все здорово, а кашель происходит от болезни носа и т.д. Иногда астма бывает только при страданиях носа. Разного вида бывают астмы: об одной [бронхиальной] сказано. *Asthma laryngea* – спазм глотки.

Больной сидит и вдруг хватается за глотку, произносит звук. Бывает при катаре, у нервных. Случается, среди разговора дыхание прерывается. Межреберные промежутки и под ложечкой сильно втянуто. При бронхиальной астме разговор не прерывается, под ложечкой выпячено. *Asthma cardiale* (тахикардия в чистом виде). Не бывает более в груди, нередко сначала чувствуется биение сердца, но нередко сразу удушье, в дыхании ничего ненормального, пульс 200. Сердечная астма очень редко бывает без пороков сердца. Астма при уремических явлениях. Сэ все эти астмы называют псевдоастма. *Dyspnoë* – одышка, *asthma* – [удушье].

Прогностика. Зависит от чего? Грозные признаки – продолжительность, катары и привычка к удушьям. NB! Нервные астмы иногда легко проходят при перемене места. Хорошо то, что не были изведаны [1 слово неразборчиво] средства: например, гигиена совсем игнорировалась.

Терапия припадков. Бром – главная индикация, сон плохой, беспорядок в половой сфере. У нашего больного лучше хлоралгидрат.

Rp.: *Chlorali hydratis* ʒj

Aquae distillatae ʒv

Mucilago gummi arabici ʒj

M.D.S. Столовая ложка pro dosi.

Слизь прибавляется потому, что хлоралгидрат сам по себе жжет. NB! С хлоралгидратом осторожно – действует на сердце. Кокаин (5%) – может быть, что, действуя на нас, мы предотвращаем припадок. Морфин. Кокаин приятнее морфина. Прием морфина ¼ грана в порошок. К морфину прибегают после того, как кокаин не действует.

Гигиена. Запрет на бани, теплое питье. Осторожность разговора на воздухе, зимой – особенно: молчать на воздухе. Лечение катара носа, бр[онхов] и т.д. Эмс хорош и Оберзальцбрунн (без молока, ибо они так действуют сильнее). NB! Нашему больному идет Оберзальцбрунн с молоком – тош, 1 стакан утром, 1 – на ночь. Одновременно лечение

сжатым воздухом, вдыхание его (по одному цилиндру 2 раза в день, тяжесть 6 фунтов, температура 15°C). Нос прополаскивать раствором соли, соды (с прибавкой буры), карболовой кислоты. Острое страдание сразу вылечивается, хроническое – нет, посему при употреблении вод – перемержка.

От сенегги мокрота выделялась и кашель был силен, от ипекакуаны мокроты больше, кашель легче. Неделью или 10 дней давать – дурная манера: больной привыкает, и кроме того расстраивается пищеварение. Астму можно смешать с усилением бронхита. Кашля нет, мало мокроты, быстрота наступления – припадок астмы. При менструации астма учащается. Радикальное лечение – лечение носа (удаление полипов).

Лечение бронхита. 1. Отхаркивающие и, если чуть дело наступает грозно, – мушки (целительное средство!). Отек легкого – сенегга, Эмс, Зальцбрунн. Для чахоточного с кровохарканьем Эмс вреден. Беда для сердца от Эмса: он быстро всасывается, переполняется венозная система. Больным с отеком, с расстройством пищеварения [в качестве] слабительных Мариенбад (подогретый). 2. Вещества бальзамические (опыт показал, что они влияют на катар): перуанский бальзам, *Oleum terebenthinae*. Когда мокрота обильна, нельзя давать воды. Тут бальзамические средства полезны и в виде вдыханий, и внутрь (в каплях). Одни переносят ингаляции, другие – нет. 3. Лечение сжатым воздухом. Аппарат Вальденбурга употребляется при: а) бронхите; б) эмфиземе; в) плевритическом экссудате (в особенности). При эмфиземе – выдыхание в разряженный воздух. Факт – не спорный успех. Гораздо лучше переносят вдыхание сжатого воздуха, чем выдыхание в разряженный. При болезнях сердца аппарат Вальденбурга не применяется, особенно при кровохарканье, затрудняет течение крови. 4. Летом свежий воздух, зимой – местность, где меньше пыли и дыма.

Примечание.

Эта лекция содержится в рукописи Ф. Дементьева (л. 172–174). Не озаглавлена. Дата первой лекции не указана, другая лекция с разбором этого пациента состоялась 9 декабря 1886 года. В текст включены заметки, относящиеся к разбираемой теме из других мест рукописи Ф. Дементьева.

Жермен Сэ (*Germain Sée*, 1818–1896) – французский клиницист, его воззрения, упомянутые Захарьиным, изложены в книге «*Du diagnostic et du traitement des maladies du coeur*» (1878), которая впоследствии неоднократно переиздавалась.

Случай 8

[Больной] 20 лет, [жалуется на] боль в области печени и лихорадку, боль беспокоит по ночам. Аппетит не нарушен. При чахотке характерная боль – колотье в боку (прежде называли плеврит, теперь неврит, который очень част при сифилисе, чахотке, отравлении алкоголем). Место более сбоку внизу. У сифилитиков под ключицей то поколет, то пожмет. Или лихорадит, или нет. Порядочная одышка, кашель ничтожный, мокроты нет, кровохарканья не было. Тупой звук под ключицей, ослабленный дыхательный шум, но хрипов нет. Лихорадит, когда выезжает. От цитмановского декокта слабит (сулема в нем есть, сассапариль варится со ртутью). Одновременно с декоктом принимал йод – в неделю сыпь прошла, только твердит: «Мне хорошо». И боли в груди пропали, и тупой звук начал исчезать, и через 6 недель все прошло, впавшая грудь опять стала выпукла – это чистый случай сифилиса легкого. Не лихорадит, не харкает кровью, хрипов нет – вот отличие от чахотки. Хрипов нет, но тупой звук на огромном пространстве. Осложнение может быть, часто сифилис осложняется чахоткой. Часто бывает: доподлинный сифилитик харкает кровью, «давал» йодоформ (в пилюлях), йодистый калий и одно время заметно было поправление. Через 1 год ухудшение, а далее – обыкновенная чахотка. Попробуйте йод и ртуть дать чахоточным и увидите ухудшение.

Осложненные формы для прогностики плохи, простые – хороши.

Сифилис сердца хорошо излечивается, но сифилис печени и нервов – нет. Если удастся вовремя захватить – на время улучшение, но часто возвраты сводят больных в могилу.

Сифилис в сочетании с эхинококком встречаются. Печень при сифилисе увеличена, чувствительна, изменена в форме (обезображена). Цирроз (не сифилитический) – печень мала, есть водянка. Эхинококк однокамерный и многокамерный, на ощупь, как при сифилисе, течет с желтухой, хотя иногда желтухи не бывает, когда эхинококк развивается не по желчным путям, а по лимфатическим. Испражнения хорошо окрашены – есть запас желчных ходов.

Терапия. Ртуть или йод. Без ртути нет прочного излечения сифилиса. Вначале, если раньше не лечился ртутью, дают ртуть. Но и йод действует сам по себе в позднейших стадиях и действует хорошо (скоро), а посему лучше сначала йод. Месяц йод, месяц ртуть.

Чаще всего заражение [туберкулезом] происходит с воздухом. Через воздух также сап, актиномикоз. Сифилис – через кровь. Этим процессам свойственно производить гнездо хрипов, чем меньше, тем резче. Часто по лихорадке, упадку сил узнаем чахотку. Чахотка идет разными путями: с позвонков, с желез и т.д., с органа на орган или путем крови. Односторонние влажные хрипы, особенно вверх, также верно указывают на поражение легкого, как и тупой звук (хотя бывают и исключения). В похожей форме может представиться сап и актиномикоз (гриб в виде звезды), последним заражаются от рогатого скота и прежде всего

в полости рта при гнилом зубе, далее болезнь распространяется по шее. Плеврит, а в конце – кишечник. Отыскали причину заражения коров – от колючего ячменя. Актиномикоз обыкновенно выражается нарывом на шее, под челюстью, плевритом. Нет плеврита – нет актиномикоза. От сапа быстро умирают.

Сифилис легких. У взрослых описан только интерстициальный процесс. Вирхов описал сифилис легких как интерстициальную пневмонию, цирроз легких. NB! Простой цирроз печени in toto уменьшает, а сифилитический цирроз – беспорядочно, и так и сак, рубцы, полосы. На легких то же самое – рубцы и полосы соединительной ткани, где последствия пошире, там сидят гуммы. В бронхах и трахее могут быть сифилитические язвы (как на глотке, в гортани). Глухие боли под ключицами, звук тут поглуше, впали подключичные пространства. Ни кашля, ни мокроты, ни лихорадки не было; от специфического лечения – лучше, пространства вдавнившиеся опять поднялись – случай чистейшего сифилиса легких. Но в громадном большинстве случаев – осложнения: бронхит, туберкулез. От ртути легче,

но туберкулез оставался, и больной умирал от чахотки. Мыслимы каверны гуммозного распада. Клиническая картина туберкулеза и сифилиса легких – [похожи, как] 2 капли воды. Бациллы. Иногда их не находишь, но это еще не исключает бацилл, ибо иногда долго не находишь – до времени.

Терапия симптоматическая. Опиум не есть хорошее снотворное средство, но кто пивал его – для того хорошее средство. Амилоид почек – нечего делать. Мокрота залегает – хрипов больше, мокроты меньше – ипеакауана. Минеральные щелочные воды при поносе противопоказаны. От вдыхания скипидара понос поменьше, но он требует хороших почек (скипидар и капай – кровавая моча), но ведь при вдыхании мало входит скипидара. Ртуть при сифилисе, осложненном туберкулезом, иногда дает плачевные результаты, а иногда такие, что можно стоять за специфическое лечение. Ртуть и йод чахоточных ухудшают, но если сифилис есть при туберкулезе, то ртуть и йод пригодны и для туберкулезных. Улучшение сифилитика было, но улучшения туберкулезника – нет. Во всяком случае ртуть пригодна в этих случаях. (Захарьин назначает втирания по зj в день.)

Примечание.

Эта лекция в рукописи Ф. Дементьева записана фрагментарно (л. 180–183). Разбор этого больного проводился 4, 6, 18 и 24 февраля 1887 года. Случай не озаглавлен. Речь идет о пациенте с сифилитическим поражением легкого и, возможно, печени, вероятно, в сочетании с туберкулезом.

Цитманов отвар (*Decoctum Sarasaparillae*) – препарат на основе смилакса, или сарсапарилля, содержащий сулему. Это растение было завезено в Европу колонизаторами Центральной и Южной Америки в первой половине XVI века и использовалось для лечения застарелых форм сифилиса.

Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821–1902) – выдающийся немецкий ученый, политический деятель, основатель клеточной патологии. Во время своей зарубежной командировки в 1857 году Г.А. Захарьин посещал демонстративный курс патологической анатомии Вирхова. Подробное описание патологической анатомии сифилиса, в том числе легких, содержится во второй части лекций, изданных под названием «*Die Krankhaften Geschwulste*», увидевшей свет в 1864–1865 годах.

Лечение чахотки

Прямых средств против туберкулеза пока нет. Надо дать возможность перенести болезнь, дать силы больному, следить за правильностью всех функций, поправить питание, заботиться о чистоте воздуха. Желудок: если есть диспепсия или катар – Оберзальцбрунн (для желудка и отхаркивающее), кондуранго, Magist[erium] bismuthi. Запоры (усиливают кровохарканье): клистиры, если же они не действуют – слабительные. Если поносы от туберкулезных язв – свинец, ляпис, обычные поносы – обычными средствами. В почках бывает легкая колика от сгущения мочи вследствие потов – тоже Оберзальцбрунн. Сердце: держать пульс на норме. Дигиталис редко приходится давать при гипертрофиях сердца. Пульс част от лихорадки – хинин, слаб – вино, оно и для питания хорошо (молоко с коньяком), молоко, чтобы не вызвать кровохарканья. Боли в груди (плевритические): тепло (фланель), шпанская мушка. Кровохарканье: при запоре – слабительное, при геморрое – 2–3 пиявки к копчику, Infusum Secalis cornuti. Сухой кашель: доверов порошок, опиум. Против ларингита наркот[ические средства], вдыхания, смазывания. Если много мокроты, а кашель слабый от слабости больного – ипеакауана, сенега. Против лихорадки – хинин (10–15 гран в день), если хинин не помогает (что бывает редко) – салициловый натрий (он располагает к поту), антипирин (он вызывает коллапс – туберкулезным его давать в крайнем случае). Против пота, если он изнурителен, – атропин.

Rp.: Atropini sulfatis gr ¼

Succi Liquiritiae q.s. ut f. pil №25

D.S. По 1 пилюле на ночь.

Иногда по 2, 2–3 дня дают, пот остановится – прекратить; обтирание кожи водой со спиртом – чистота, освежает (в баню ходить – воздух тяжел, теплые ванны ослабляют больного). Если не лихорадит, или даже если немного лихорадит, обтирание смесью ¾ стакана спирта и 1½ стакана воды теплой, кому хорошо утром, кому – на ночь, но не надо копать с обтиранием, чтобы не простудиться, но и

не надо торопиться (все успеется в ½ минуты). Затем обтереться мохнатой простыней.

Чахоточным нужно поправить питание, только при этом чахотка может надолго остановиться или даже пройти. Уточняющие способы лечения. Рыбий жир и кумыс. Рыбий жир помогает больным не лихорадящим (при сильной лихорадке он не переносится). Поправление бывает значительное. Рыбий жир добывается из печени, следовательно, в нем есть составные части желчи, которые способствуют всасыванию жиров (неочищенный жир лучше переносится желудком, чем очищенный: в нем оседают составные части желчи). Рыбий жир давать в холодное время года – с сентября по май, летом он не переносится. Начинают по 2 чайные ложки в день, дня 2–3 (для приучения), затем по 2 десертные ложки, наконец, по 2 столовые ложки, редко по 3, если кто хорошо переносит. Пить можно во всякое время дня натошак или после еды. Запивать хорошо вином или водкой, если кто ее пьет.

Кумыс надо пить в степи между Самарой и Оренбургом. Дает сильный сон – до 12 часов. Пить 14–15 стаканов, даже до 40–50, что обременяет сердце, поэтому старикам не пить кумыс. Он лучше всего действует на больных из Северо-Западной России (вероятно, по разности климата). Если представить Россию в виде квадрата, надо ее разделить диагональю от Бессарабии к северо-востоку, в центре России эта диагональ пройдет через Пензу. В местности слева от этой диагонали (северо-запад) климат Западной Европы: много дождей, много лесов, глинистая почва, которая не пропускает воду, ветры преимущественно юго-западные. Вправо от диагонали (юго-восток) климат сухой, дожди редко, ветры восточные, лесов нет, голые степи, лето жаркое, зима суровая. В северо-западных местностях климат влажнее, лето прохладнее, зима теплее. Москва находится в северо-западных условиях. Лето в степях между Самарой и Оренбургом сухое, жаркое, хорошее, мало ветров, воздух чист, мало пыли, ибо мало поселений, боры. Эта местность летом, что Мадейра зимой. Кумыс лучше усваивается же-

лудком, чем молоко: сахар перешел в молочную и угольную кислоту, казеин в более растворенном состоянии, есть и спирт. Пить надо средний кумыс, то есть кисловатый, как лимонад, а не самый кислый, татарский, где есть и уксусная кислота. Вообще надо пить такой кумыс, который нравится, он лучше и усваивается. Утром лучше пить чашку чая или кофе без молока, затем днем кумыс 4 раза по $\frac{1}{4}$ стакана, затем 4 раза по $\frac{1}{2}$ стакана, затем 4 раза по целому стакану, по 2–3–4 стакана. Часть в обед, но при кумысе есть много не хочется. Диета, как и при минеральных водах: не есть соленого, кислого, сырого, не пить молоко – он с молоком бродит в желудке. В холодную погоду не пить кумыс. Кумыс гонит много мочи и пота, поэтому купаться при кумысе нельзя. От кумыса и свежего воздуха бывает отличный сон, 12–14 часов. Кумыс особенно хорош для людей на дороге к чахотке: молодая женщина, хворающая, кашляющая после родов, молодой человек, не поправляющийся после тифа, городской житель-неврастеник. Помогает вообще молочное лечение в деревне, особенно молоко с коньяком, но молока больше 6 стаканов в день не выпьешь, а кумыс пьют по 16 стаканов. Коньяк в иных дурно действует: тяжела голова, у чахоточных иногда бывает кровохарканье. Кумыс можно делать из коровьего молока. Кефир помогает, но не так, как кумыс, но его можно употреблять зимой и летом, если нельзя ехать на кумыс. Надо посылать больных подальше от Самары, этот город очень пыльный, надо посылать в степь, где меньше народу. В Богдановке, например, теперь очень много народу. Надо рассылать больных по селам, можно жить и в избе или у помещика. Мучнистые продукты. Озимь, паренная с молоком, толкнок, мука хороши тем, кто [их] переносит, а не переносит рыбий жир или молоко. Принудительное лечение, если больной не хочет есть, но ему сказать, чтобы он сильнее поел насильно, и желудок его не переваривает, но это не всегда бывает.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 185–187).

В селе Богдановка (в настоящее время расположенного на территории Кинельского района Самарской области) в 1854 году была открыта первая в мире кумысолечебница.

Давос – курорт в Швейцарии. Захарьин немного ошибается: Давос расположен в долине реки Ландвассер, относящейся к бассейну Рейна, река Инн, приток Дуная, берет свое начало южнее.

Случай 9

Лекция 30 сентября 1883 года. 12-й день болезни.

Больной доставлен в клинику в бессознательном состоянии.

Условия и образ жизни. Больному 20 лет. По профессии слесарь. Живет в Москве на Моховой улице в подвальном этаже каменного дома. Помещение сырое. Местность эта тоже сырая – русло бывшей здесь реки. В баню ходит редко. Чай пьет много, стаканов по 20 в день. Вина пьет тоже много, раз в неделю приходится напиваться, особенно много пил в последнее время. Ест дважды в день – стол рабочего человека. Курит много, папирос до 30 в день. Работает много.

Больной полтора года тому назад был болен в продолжение 2 месяцев, в это время у него были лихорадка и бессонница, вероятнее всего, что это был брюшной тиф. 18 сентября, в воскресенье, он был сильно пьян и пролежал часа 2 в луже, на другой день, 19 сентября, у него явился зноб, потом жар и бессознательное состояние, несильный зноб повторился во вторник, 20 сентября. Понедельник, вторник и среду перемогался, а в четверг слег в постель. С ним в этот день был буйный бред, и он вскакивал с кровати. Ему давали хинин. 25 сентября больной начал кашлять и буйный бред продолжался до 29-го числа, затем бред сменился дремотой и забытием.

Status praesens 30 сентября. На вопросы о здоровье больной отвечал, что чувствует себя хорошо, только болит горло. При ответах, которые он дает очень толково, он смотрит очень внимательно, причем окружающим заметно, что выражение лица больного приняло менее тупое выражение,

Климатическое лечение бугорчатки. Климатические станции – северный берег Женевского озера (защищен горами), северный берег Средиземного моря (Ривьера), от Генуи на запад, к Франции, защищен с севера горами – Апеннинскими и приморскими Альпами: Ницца, Сан-Ремо, Ментона. Также Каир, Мадейра. Особенно блестящих условий не получается. Почва должна быть твердая, гранитная, ровное тепло (не жарко и не холодно), меньше ветров, меньше влаги. Мадейра имеет влажный климат, хороша, как думают, для больных с сухим кашлем. Каир – сухой климат – хорош для людей с обильной, легко разлагающейся мокротой. Чахоточным нужен чистый воздух, без пыли, без бактерий. Англичане (в Индии) первые начали лечить больных вообще и чахоточных в частности в предгорьях Гималаев. Затем такое лечение пошло и в Европе. В горах чистый воздух без бактерий. Бациллы есть корень чахотки. Бактерий нет в степях (у нас за Самарой), в степи мало людей. Одним словом, чахоточному нужен воздух без бактерий, возможность бывать на свежем воздухе и не простудиться (теплый климат без ветра и сырости). Давос – местечко в Швейцарии в долине, лежащей высоко у верховьев Инна, климат не очень чистый. С августа ездят на санях и, несмотря на это, туда больше посылают, чем в Ниццу. Там все покрыто снегом, снег покрывает всех бактерий; там много солнца, ибо Давос лежит выше облаков, на высоте 5000 футов. Больше солнца, чем в Ницце и Ментоне. Солнце дезинфицирует своим светом и согревает воздух, можно гулять на воздухе всю зиму в теплом пальто, а не в шубе. Воздух очень сух, тихо. Теперь в Давосе стало много народу. Дома лечиться климатически можно зимой в лесах хвойных. Частый лес не пропускает ветра, почва покрыта снегом, воздух в лесах зимой сух, только солнца мало. Чахоточный при 10 градусах мороза может смело гулять, всего-то надо гулять часа 2–3, можно сидеть или кататься, не все сидеть. Нужна чистота воздуха и в комнатах (простые вертушки много помогают).

чем было 28-го числа, когда больной был доставлен в клинику. При исследовании полости рта мы замечаем, что язык слегка дрожит от слабости, что часто бывает у тифозных больных, и покрыт тонкой бурой коркой. Полость рта чиста, на щеках и зубах слизи нет, мы замечаем легкую ангину – язычок и дуги красны, язычок несколько увеличен. Тошноты, рвоты нет. Чувствительность в подложечной области нормальна. Живот вздут умеренно. До болезни больной не страдал ни запорами, ни поносами. С 25 по 28 сентября испражнений не было, и потому 28-го числа поставили клистир, после которого больного прослабило хорошо. Вчера, 29-го числа, его без промывательного жидко прослабило. Кислого питья и холодной воды ему не давали, так что это мы можем исключить из причины поноса, и, вероятно, что он явился следствием обтирания больного холодной водой. Мочится больной хорошо, количество мочи умеренное. При поступлении он мочился только один раз, да это и понятно: он был в забытии. В моче нет ни белка, ни сахара (признак добрый). Моча красновата. Селезенка при перкуссии оканчивается увеличенной, но она не болезненна. Дыхание его поверхностно и учащено. На сердцебиение больной не жалуется. Насморка нет. Голос опавший, слабый, при поступлении говорил ясно и звонко. NB! Нужно различать слабый голос от ослабления голосовых мышц и голос, охрипший при катаре. Кашель большой, но мокроты немного, она была все дни. Больной хотя и с трудом, но откашливает мокроту и не глотает. Мокрота слизистозной. При перкуссии груди ничего ненормального не замечается. При аускультации

слышно умеренное количество сухих и влажных хрипов под лопаткой и над ней. Дыхательный шум везде нормальный. Толчок сердца на нормальном месте, и равно и сердечная тупость в нормальных границах. Пульс 90, правилен по ритму, наполнение артерий порядочное, довольно близкое к среднему. В среду, 28-го числа, температура понизилась; это понижение температуры нужно объяснить тем, что больного прослабило. Вчера утром у больного появилась испарина. Сознание у него сегодня лучше, чем было до сих пор; бред не стал больше, забытые теперь меньше, и сегодняшнюю ночь больной спал около 3 часов.

Распознавание. Вчера утром у больного появилась сыпь на правом предплечье, понятию, от давления не исчезает; сыпь эта мелкая и ровная. При брюшном тифе сыпь то появится, то исчезнет; при сыпном тифе раз появилась, она остается до конца болезни, только к концу болезни пятна делаются синеватыми, темными. Это обстоятельство уже дает нам право предполагать, что мы имеем дело с сыпным тифом. Но есть и другие данные, говорящие в пользу последнего: больной захворал 19-го числа, в понедельник, а в среду, 21-го числа, уже появился буйный бред, а к нам в клинику его привезли на 10-й день уже в забытии, в которое он впал еще накануне. Это характерно для сыпного тифа. При брюшном тифе все нервные явления развиваются гораздо медленнее. Кроме того, для брюшного тифа характерны боль в области слепой кишки и понос, а у нашего больного, напротив, запор. Наконец, в пользу сыпного тифа говорит еще одно весьма важное обстоятельство: из анамнеза видно, что больной год тому назад страдал какой-то острой лихорадочной болезнью, которую по всем признакам нужно принять за брюшной тиф. А раз перенесший брюшной тиф разве только в исключительных редких случаях вновь подвергается этому же заболеванию, да и притом никак не через год после перенесения первой болезни, а гораздо позже.

Прогноз. Случай наш относится к числу серьезных. А ранее его нужно было отнести к числу опасных, но теперь опасность миновала.

Терапия до сегодняшнего дня. Больной принимает в сутки: 2 стакана чая, 5 стаканов воды ввиду сильной жажды, 5 ложек портвейна, бульона до сих пор не принимал. NB! Когда больной привык к чаю, вину и другим возбуждающим средствам, то ему нельзя отказывать в этом во время болезни, и я даже рекомендую вам, если вы будете врачами в больницах, где чаю не полагается, прописывать его больным, привыкшим к нему, как лекарство. 28-го числа дали больному мускуса 1 гран, а вчера дали 2 приема по 2 грана; обтирали больного губкой, смоченной холодной водой, но не сразу всего, а по частям, и после этого вытирали сухим полотенцем. Теперь терапия будет состоять в том, что дадим больному поесть бульона, будем давать больному чай и воды комнатной температуры, причем во избежание поноса воды ему будем давать в меньшем против прежнего количестве, и взамен того прибавим ему чая, кроме того, подвяжем ему фланелью живот. Для поддержания наполнения пульса будем продолжать вино, а против нервных явлений – бессонницы и бреда – мускус. Больной приходит в себя. Против лихорадки хинина давать нельзя, ибо если его давать, то нужно давать в больших приемах – гран 15–20, а это может вызвать понос, что нам нежелательно. Холодное обтирание тоже нужно на время оставить, так как и это может вызвать понос, да к тому же и температура у больного теперь не слишком высока.

Лекция 4 октября.

Перемены, происшедшие с больным с 30 сентября по сегодняшнее число, следующие: язык дрожит меньше, боли под ложечкой и тошноты нет, с 30 сентября на 1 октября больного прослабило 3 раза полужидкими, наполовину оформленными испражнениями, за все 3 раза вышло около $\frac{3}{4}$ стакана. 1, 2 и 3-го числа испражнений не было, поэто-

му вечером 3-го числа был поставлен клистир, выделилось около стакана жидких испражнений. Селезенка все еще несколько увеличена, но не выходит из-под края ребер. Мочится мало, моча мало окрашена, белка нет. Больной теперь может сделать глубокий вдох и при этом не закашливается. Кашляет он теперь больше потому, что сознание стало лучше. Кровотечений из носа не было, а мокрота окрашена кровью, отхаркивание легко. Толчок сердца и тоны нормальны. Ясный звук легкого везде, где ему следует быть, есть влажные хрипы в небольшом количестве и сухие на задней стороне. Голос все еще охрипший. Температура упала вследствие того, что больного сильно прослабило. После прослабления у лихорадочных больных всегда бывает временное падение температуры, в то же время и нервные явления улучшаются. Ни потов, ни знобов не было. День больной бодрствует, ночью спит. Сыпь стала бледнеть, область распространения ее не увеличивается. Пульс правилен, частота нормальная, хорошего наполнения. Мочи 1200–1600 см³. Нервные явления улучшились. Сегодня 16-е сутки с начала болезни. Случай этот теперь менее серьезен, чем 30 сентября, и о характере болезни можно теперь дать заключение сравнительно благоприятное – дело, видимо, идет к концу. Ранний поворот к выздоровлению подтверждает нашу диагностику: при брюшном тифе явления держались бы дольше.

Терапия. Мы будем продолжать давать больному воду, ибо он просит пить, но не холодную, чтобы не вызвать поноса, да притом нам нужно считаться и с ангиной. Притом воду мы будем давать глотками, ибо жажда, по всей вероятности, обусловливается известным катаральным состоянием *faucium* [больного горла, лат.], станет больной пить целыми стаканами за раз, и он только переполнит желудок, а раздражения глотки не уничтожит. Чай, как уже сказано, в силу привычки больного к нему, давать нужно непременно. С привычками больного всегда врачу необходимо соотноситься. Мы даже дозволили бы больному курить, если бы он пожелал этого, но лихорадочные больные по большей части чувствуют отвращение к табаку. Относительно питания больного нужно сказать следующее: при лихорадке меньше выделяется желудочного сока, поэтому обременять желудок обильным количеством пищи не следует, ибо в противном случае могут вызваться дурные последствия. Кормить больного нужно, но не насильно; если больной крепкий, болезнь тянется недолго и больной есть не хочет, то пищи можно не давать. У нашего больного были поносы, поэтому обтирания мы отменили, а назначили больному тепло на живот, но при этом нужно следить, чтобы не было запоров, в случае появления последнего, как уже говорено раньше, прекрасное средство – клистиры. Наконец, по-прежнему будем давать вино в количестве шести ложек в день, это для поднятия деятельности сердца.

У тифозных больных часто, даже обыкновенно, бывает катар бронхов; бронхит есть и у нашего больного, на что указывают сухие хрипы и частое дыхание. Иногда бывают и гипостазы в легком. Признаком гипостаза являются тупой звук при перкуссии нижней доли легкого и влажные хрипы. У нашего больного сильно развитого гипостаза нет. Что же нам делать с влажными хрипами, которые имеются у нашего больного, хотя и в небольшом количестве? Мы привели нашего больного в сознание с помощью холодных обтираний и мускуса, и вследствие этого он с кашлем выводит достаточное количество мокроты. Прибегать к специально отхаркивающим средствам нет надобности. Еще одно замечание: больному нужно чистить рот и полоскать горло бертолетовой солью, потому что от скопления слизи может образовываться *parotitis*.

Лекция 5 октября.

Состояние больного улучшается: появился аппетит, но температура с 38,8°C вчера вечером поднялась сегодня до 39,2°C, это можно объяснить тем, что у больного утром был сильный кашель. Затем у него появились чувствитель-

ные места в области глотки и parotitis, но опухоли нет. Хрипы, как и вчера, в небольшом количестве влажные и сзади сухие хрипы; дыхание 26–28, так что у больного, по всей вероятности, только bronchitis, ибо если бы был гипостаз, то у него был бы тупой звук в нижней части легкого, и дыхание было бы чаще. Бронхопневмонии тоже, вероятно, нет, но утверждать наверно нельзя, ибо она постукиванием определяется только тогда, когда существуют значительные пораженные фокусы. Спрашивается: дать ли больному ипекакуану? Нет, не дадим, потому что больной и так отхаркивается хорошо, хрипов влажных мало, кроме того, ипекакуана вызывает тошноту и отбивает аппетит. Кашель у больного вчера был и до такой степени силен, что у больного разболелось горло, если бы мы дали ипекакуану, то кашель был бы еще больше. Отхаркивающее дается только тогда, когда больной при существующих хрипах не может откашляться.

Angina при тифе вещь обыкновенная, laryngitis catarrhalis бывает реже, иногда бывают и круп, и дифтерит, довольно часто бывает perichondritis laryngea, причем поражается кольцевидный хрящ. Это осложнение довольно опасное, ибо может вызвать стеноз гортани. У нашего больного angina столь незначительна, что не требует особого лечения, только нужно соблюдать чистоту, для этого следует делать полоскания, не давать слишком горячего или холодного питья и держать горло в тепле. Голос у больного до сих пор еще остается охрипшим, angina почти прошла, laryngitis catarrhalis, можно предположить, тоже скоро пройдет. Для более точной диагностики происхождения этого изменения голоса можно сделать ларингоскопию, ибо больной уже в сознании. Но теперь нужно решить вопрос: не унять ли у больного кашель, чтобы уменьшить раздражение гортани, не дать ли ему доверова порошка? На этот вопрос следует ответить отрицательно: pulvis Doveri будет, во-первых, крепить больного, а во-вторых, в случае прекращения кашля нужно побавиться и гипостаза легкого. Можно дать ему щелочные воды, но притом так, чтобы не произвести поноса. Кашель у нашего больного бывает сильнее всего по утрам, поэтому мы дадим ему завтра утром Эмс, только теплый и глотками. Временные повышения температуры у больного можно объяснить, как уже сказано, кашлем и случайным совпадением момента измерения температуры с ее повышением. Нервные явления совершенно утихли – и это самое главное, и поэтому мы теперь не станем настойчиво добиваться ее понижения ни холодными обтираниями, ни хинином во избежание поноса.

Лекция 6 октября.

Ларингоскопическое исследование, произведенное доктором Беляевым, показало, что существует поражение гортани, свойственное тифозным, а именно: катар гортани, изъязвления преимущественно задней стенки (что зависит от того, что больной постоянно лежит) и экскориаии на истинных голосовых связках. Беляев советует пульверизировать горло, но этого нельзя предпринять ввиду слабости больного. Поэтому мы будем продолжать питье тепловатой эмской воды глотками, что приятно больному и успокаивает кашель. Сегодня представляет больной следующие изменения: внизу сзади в правом легком появилось несколько больше против прежнего влажных хрипов. В мокроте найдены слизистые и гнойные клетки, микрококков и эластических волокон не найдено. Под ушной сережкой маленькая припухлость, которая представляет скорее скопление гноя, чем гиперплазированную лимфатическую железу. Относительно лихорадки нужно отметить следующее: с 15-го дня болезни после падения температура до сегодняшнего дня снова начинает подниматься таким образом: 3-го числа температура 38,6°C, 4-го – 38,8°C, 5-го – 39,5°C. Это поднятие температуры, тогда как прекращение нервных явлений ясно указывает на конец первого периода

тифа, собственно, заставляет предположить какие-либо осложнения. К благоприятному прогнозу снова присоединяется элемент серьезности. Первый период как сыпного, так и брюшного тифа имеет резко ограниченный срок, а осложнения ни в какие рамки не укладываются. У больного теперь можно предположить бронхопневмонию, для нее имеются некоторые основания: в гортани есть некроз известных участков слизистой оболочки, кусочки омертвевшей ткани могли попасть в бронхи и дать результатом бронхопневмонию.

Терапия. Теперь для понижения температуры нужно дать больному хинин, ибо температура довольно высока, приближается к 40°C, почему мы теперь решаемся употребить хинин, а не обтирание, трудно сказать, но в практике установилось такое правило: в первом периоде (собственно тиф) для понижения температуры выгоднее делать обтирания, а в последующем периоде (осложнения) лучше давать хинин. Мы дадим 10 гран хинина в капсулах, чтобы не раздражать гортань, и прибавим еще к нему 5 капель tincturae opii simplicis, отчасти чтобы предупредить понос, отчасти же для уменьшения кашля – поуспокоить несколько гортань.

Лекция 7 октября.

Лечение тифа и вообще горячечных болезней.

Метод лечения, которого мы держимся при всех острых горячечных болезнях (то есть острых инфекционных), одинаков. Ни вообще для горячечных болезней, ни в частности для тифа нет специфического лекарства, как это бывает в некоторых других болезнях: йод и ртуть в сифилисе, хинин в intermittens, салициловый натрий в ревматизме. Лечение наше в горячечных болезнях не есть, однако, expectativное, а скорее симптоматическое, которого мы и должны держаться как единственного в данных случаях возможного. Врач не имеет права сидеть сложа руки возле тифозного больного. Мы имеем средства понизить температуру, предупредить отек мозга, легких. Эти средства, правда, не останавливают течение болезни, но они все-таки облегчают припадки и тем самым дают возможность больному легче переносить болезненный процесс. Все сказанное относится только к лечению первого периода, то есть когда еще действует яд, а не к лечению тех болезней, которые следуют за тифом и зависят от того, как прошел тиф.

Что касается до помещения, то чистота воздуха должна быть безусловна. Поить больного необходимо, кормить также, если только не вызываются гастритические припадки. Дают обыкновенно бульон, белый хлеб. Молоко многими больными не переносится. Затем необходимо ежедневное наблюдение за отправлением всех органов. Что касается желудка – назначаются клистиры через одни или двое суток из воды комнатной температуры (при необходимости понизить температуру воды или прибавляют к ней соли) в размере 1–2–3 стаканов. Слабительные назначают только в первую неделю, и то, если больной не склонен к поносу и крепкого телосложения. Показание к слабительным: живот сильно вздут, лицо гиперемировано, на низ нет четырех-пяти дней. Слабительные: каломель, касторовое масло, ревень с алоэ. После каломеля температура обыкновенно понижается, метеоризм исчезает, дыхание становится легче. Каломель несомненно понижает температуру, но он имеет свои показания и данный невопад может вызвать ухудшение. (Существует два важных показания для каломеля: а) в первые дни при крупозной пневмонии и роже и б) при болезнях желчных путей без изменения строения печени.) Мочу следует выпускать (катетером). Следует переворачивать больного с боку на бок через известные промежутки времени во избежание гипостазов; если гипостазы уже образовались, то помимо переворачивания следует поддерживать деятельность сердца – давать вино, эфир, валериану, – а местно употребить сухие банки, муш-

ки. Количество внутренних средств определяется пульсом, а количество вина, кроме пульса, – привычкой. При явлениях гиперемии мозга – пиявки (при этом следует обращать внимание на пульс и питание больного). Лучше всего приставлять пиявки к носу, так как здесь для того же действия надо их меньше, 2–4. К концу болезни, когда у больного вместо бреда является сонливость, когда пульс падает, когда, следовательно, являются грозные симптомы отека мозга, – тут ставят на затылок мушку, а в случае надобности и другую. Для восстановления мозговой деятельности дается мускус, отвлекающие на тело – горчичники (последние не следует передерживать во избежание омертвления кожи, что у таких больных при холодных конечностях приходится наблюдать). Повышенная температура и расстроенная мозговая деятельность – вот важнейшие припадки тифа, против которых нам нужно особенно бороться. Каломель верно понижает температуру, но он приложим только в первое время при запоре; другое средство, понижающее температуру, – это вода в виде обтирания, ванны. Кровоизвлечения, которые считаем пригодными при тифе, употребляются очень редко сравнительно с тем, как это делали прежде. Пиявки я ставлю две, а иногда и четыре. Не следует ставить за раз много пиявок, если понадобится, то лучше поставить раза два по две пиявки, чем за раз четыре.

Лечение водой. Уже лет 20 как вошло в ход лечение тифа холодной водой; тифозные больные хорошо переносят это лечение, и обыкновенно сознание у больных, лечимых холодной водой, бывает лучше. Надеялись, понижая температуру, умерить и нервные явления и предупредить появление таких осложнений, как бронхопневмония, поражение почек и т.п. Либермейстер довел это учение до крайности, но терапия эта не имеет теперь общего распространения. Лечение горячечных болезней холодной водой теперь понимают так, что добиваются только понижения температуры, а тем самым ослабления припадков: жар ниже, тогда и пульс лучше, сознание лучше. Понижения температуры должно добиваться не только к концу болезни, но и сначала и настойчиво. Действительно, ванной удастся понизить температуру на $\frac{1}{2}$ суток, а иногда и на целые сутки. Что тиф при таком лечении протекает лучше – это бесспорно, но понижением температуры мы только ослабляем припадки, но несколько не влияем на продолжительность болезни.

Теперь твердо установилось мнение, что причиной тифа являются низшие организмы – микробы. Микробы эти вызывают лихорадку, но вряд ли верно мнение, что лихорадка или микробы вызывают нервные явления, так как мы знаем, что при *febris recurrens* и при высокой температуре нервные явления ничтожны. Есть серьезное основание предполагать, что лихорадка есть орудие организма для защиты от микробов. Подтверждение этому мы видим при *febris recurrens*: высокий приступ лихорадки – и после этого ни одной спириллы в крови нет. Далее заметим, что при настойчивом лечении тифа холодной водой бывают, как уже упомянуто, рецидивы тифа. Таким образом, понижение температуры ваннами представляет благоприятные условия для развития микробов. Стало быть, рассматривая вопрос с чисто теоретической точки зрения, уже приходится отказываться от упорной борьбы с лихорадкой путем настойчивого применения холодной воды. Практика подтверждает это мнение, она настойчиво указывает на острое лечение водой: больного при таком лечении тормозят, поворачивают, он теряет силы, даже является опасность со стороны сердца, анемия наружных покровов вызывает гиперемии внутренних органов, от чего может последовать паралич легких, желудка, расстройство кишок – кровотечения и понос – все это служит предупреждением против настойчивого лечения холодной водой. Из сказанного понятно, почему нашему больному не делались ванны, к тому же и понос служит противопоказанием к этому.

Я всегда стараюсь понизить температуру, но как? При этом я держусь следующего: если случай несильный, температура не переходит за 40°C и все держится немного ниже, то я употребляю обтирание водой или водой с уксусом, губкой провожу один, два, три раза по известной части тела, которую осушаю потом только прикладыванием полотенца, но никак не тру полотенцем, никогда не обтираю все тело сразу, чтобы больного не прозносило, а обтираю последовательно, одну часть за другой; это во всех тифах безусловно. Но если температура выше 40°C , то необходимо употребить более сильные меры – ванны. Впрочем, если у больного температура и 39°C , но он ее переносит с трудом, то и тут не ограничиваюсь обтираниями и прибегаю к ваннам. На голову при тифе кладу всегда холод. Ванну начинаю с 26°R и постепенно понижаю до $20\text{--}18\text{--}16^{\circ}\text{R}$. Долго ли делать и сколько раз в сутки, это зависит от того, как переносит больной. Если у больного пульс слаб, то хотя ванну начинаю и с 26°R , но даю перед ванной вина. Отчего я часто ограничиваюсь обтираниями и не делаю ванн? Я убедился, что если тиф слаб, то больные переносят его хорошо и без ванн, особенно если у больного ненадежно сердце, то такой больной может не перенести и самой ванны. При ваннах сильнее, чем при обтирании, помимо понижения температуры происходит изменение в распределении крови в организме, поэтому всегда нужно взвесить пользу ванн с тем вредом, который она приносит сердцу в то время, когда поверхность тела охлаждается. Если у больного сверх тифа есть какие-либо хронические недуги (например, болезни почек, легких), то тут ванны прямо противопоказуются. Было время, когда я употреблял ванны при тифах гораздо чаще, но в них я не нахожу такого решительного действия, и притом в частной практике они не применимы и если будут употребляться дурно, то еще могут навредить, поэтому я и употребляю их только в тех случаях, как сказано выше. Иногда при сильной красноте лица приходится употреблять примочки или пузырь со льдом на голову. При лечении холодной водой мы отнимаем у организма огромное количество тепла, отчего происходит новое образование тепла, вследствие этого – увеличение аппетита, что вовсе нежелательно. Иногда больных приходится не охлаждать, а наоборот, согревать. Так я приведу вам случай из своей практики. Пригласили меня к больной, у которой вслед за тифом развилась *mania*, больная говорила без устали, мысли гнались у нее одна за другой, она бредила при температуре 39°C , между тем как руки, ноги, грудь у нее были холодны, я тотчас велел завернуть ее в мокрую простыню и накрыть двумя теплыми одеялами, больная после этого прекрасно заснула. Если температуру понизить нужно, а ванн назначать нельзя, то употребляют хинин. Хинин $10\text{--}30$ гран до двух приемов в день бесспорно понижает температуру, но не более, чем на полсутки. Бурное его действие – расстройство желудка, понос; если дать только 10 гран, то хинин и не подействует на температуру. Если есть противопоказание для ванн, то я даю всегда хинин, даю не часто, ибо, чем реже он назначается, тем действительнее. Бывают случаи, где приходится назначать ванны и хинин. За салициловую кислоту или салициловый натрий вряд ли кто станет стоять благодаря его дурному действию на желудок, притом салициловый натрий может действовать на температуру только в больших приемах. Холодная вода хороша для больных при гипостазах без кашля. Хорошо также она действует на голову, возбуждая нервные центры. В тифе больные перестают спать, они находятся в дремоте и бредят; если больной начал ночью спать, а днем бодрствует, то это уже признак хороший. Если больной находится в бессознательном состоянии, то нужно исследовать все органы. Если у больного сильные запоры, то нужно поставить клистир – больного прослабит, дыхание сделается свободнее, температура ниже, пульс повысится, нервные явления улучшатся. Если голова горяча, лицо красное, то нужно лед на голову, а то и две пиявки к носу; если голова не горяча, лицо бледно, то нужно дать вино, согреть больного; если больной в бреде, у него сопорозное состояние, то в первое время

хорош мускус. На пульс хорошо действует вино. Камфора не годится, так как бред не уменьшает и только действует на пульс. Бромистый калий дается не прямо против тифозного состояния, он дается при меланхолическом, при истерическом бреде. Иногда же к концу тифа, когда больной в поту, дремлет, хотя и перестал бредить, можно поставить мушку на затылок. Если при буйном бреде вино, даваемое в известных дозах, не даст результата, можно дать опий.

Больной перенес хинин, шума в ушах не было, язык чист, выпивает больной по $\frac{1}{2}$ стакана Эмса, 6 ложек вина, 5 капель *tincturae opii*, 5 стаканов воды и хлеба, сколько может откусить за два раза. Вчера больному Эмса не дали, так как он принимал хинин. Нынче сутки, как не было на низ. Мочи 1160 см³. Живот не вздут, на боль в груди не жалуются, дыхание 28–29, а во время сна 22, пульс 80–83, правильный, хорошего наполнения. Кашель стал меньше, голос плох, как и был. Хрипов влажных на правой стороне стало больше, кроме того появились и на левой, разницы при перкуссии нет. Гипостаз на обеих сторонах в равной мере; быть может, звук на обеих сторонах глуше нормального в одинаковой степени и поэтому мы разницы не получаем.

Итак, до 4-го числа температура понижалась до 38,8°C, это, бесспорно, кончился первый период, это был уже 16-й день болезни. Нервные явления, бред, сопор и т.д. – прямой результат действия тифозного яда – исчезли. 5, 6 октября и сегодня сознание хорошо, а лихорадка повысилась. Первая лихорадка не внушала опасения, а эта, напротив, смущает нас и ее надо лечить. Нынче утром температура снова упала с 40 до 38,8°C. За ухом у больного вчера появилась опухоль, но больной говорит, что это у него вещь обыкновенная. Второй период у нашего больного не идет к выздоровлению. У больного в гортани язвенный процесс с наклонностью к нагноению, к некрозу; это обстоятельство заставляет подозревать у больного возможность бронхопневмонии; больной в сомнительном состоянии, случай – серьезный. Что же значит, что вчера вечером температура 40°C, а сегодня 38,8°C? Несомненно, что подействовал хинин, но хинин не единственная причина, может быть, сам характер лихорадки таков, хотя он решительно ничего не дает для прогноза. Теперь является вопрос: чем лечить больного? Дадим еще хинин, если лихорадка усилится, то я буду рад, что дал хинин, а если лихорадки не будет, то хинин все-таки укрепит больного. Если температура не достигнет 40°C, то мы затем дадим больному отдохнуть. Как бы больной хорошо ни переносил хинин, но, во-первых, организм привыкает к нему, требует больших доз, а во-вторых, нельзя же безнаказанно эксплуатировать желудок и нервную систему. Если действие хинина будет ничтожно, то нужно будет прибавить его. Не дать ли больному опия? Ответ должен быть отрицательный: у больного появились хрипы на левой стороне, больной перестанет кашлять и может задохнуться. Эмс против кашля будем продолжать.

Лекция 11 октября.

Status praesens. Горло болит меньше. Дыхание больного стадо реже, глотание свободнее, кашель меньше. В голосе перемен нет. В мокроте форменных элементов стало меньше. Катар гортани по-старому, но истинные голосовые связки, по словам доктора Беляева, стали подвижнее. Пролежня нет. При перкуссии получаются отрицательные результаты. Аускультация указывает на небольшое увеличение количества сухих хрипов, причем и область распространения их увеличилась. Лихорадка еще держится, хотя нервных явлений нет. Тем не менее, по ходу температуры заметно, что хинин оказал свое действие. Пульс среднего наполнения. Затем нужно отметить следующее: у больного из заднего прохода вместе с испражнениями появилась кровь в виде кофейной гущи, отделение весьма вонючее, всего вышло около двух стаканов.

Diagnosis. Отчего появилось это кровотечение? Оно свойственно брюшному тифу, а не пятнистому. Иногда такое кровотечение зависит от хинина, но вряд ли мы

можем приписать ему одному это обстоятельство. Нет ли у больного цирроза печени? Есть некоторые обстоятельства, позволяющие сделать такое предположение: селезенка больного до сих пор не уменьшилась до нормы, да к тому же наш больной rotator, так что есть некоторое основание думать, что цирроз печени вместе с хинином служит причиной появившегося кровотечения. Что касается до лихорадки, то ее трудно объяснить: первый период тифа бесспорно прошел, в гортани явления улучшаются, катар бронхов и отек легкого уменьшаются, на это указывают увеличивающиеся хрипы на обеих сторонах, дыхание реже и кашель меньше, так что с этой стороны нельзя объяснить лихорадки.

Prognosis больного серьезен, приближается опасность со стороны упадка сил.

Терапия. Лечение против лихорадки теперь не назначим никакого, так как средства противолихорадочные противопоказаны кровотечением из *gesti*. Для остановки этого кровотечения самое лучшее средство – опий. Холодная вода и ванны усиливают перистальтику кишок, хинин вместе с опиумом производит путаницу, резорцин и киприн – средства новые, еще не вполне известные, и поэтому с этим лечением лучше погодить. Эмс оставим в прежнем количестве – $\frac{1}{2}$ стакана, что больной хорошо переносит, а прибавлять не будем по причине кровотечения. Кроме того, теперь ввиду возвратившегося к больному сознания можно исполнить совет доктора Беляева, а именно назначить пульверизацию гортани эмской водой. Затем, что касается до питания больного, то будем кормить его манной кашей, которую больной переносит лучше, чем суп, да притом больной и не хочет супа. Вино оставим в прежнем количестве.

Лекция 18 октября.

Status praesens. По словам больного, горло стало значительно лучше, глотает хорошо. Аппетит лучше. Язык несколько толстоват. Было кишечное кровотечение, причем при помощи клистира вышло несколько меньше $\frac{1}{2}$ стакана оформленных экскрементов, окрашенных несколько темнее нормального. Без клистиров на низ не было. Сон сегодня был плох, несмотря даже на данный ему опий. Abscessus около уха вскрыт. Лихорадка остается. Пульс 100, относительно сердца все нормально. Дыхательные пути. Кашель силен, мокрота в прежнем количестве, но теперь стало меньше слюны и больше форменных элементов, стала сливаться, что указывает на то, что мокрота чисто гнойная. Крови в ней меньше. Врач должен отличать следующие виды мокроты: слизистую – в высшей степени клейкую, иногда окрашенную (например, при *pneumonia*), слизь представляет под микроскопом прозрачные мелкие клеточки, от действия уксусной кислоты происходит свертывание муцина; если в мокроте много форменных элементов, то такая мокрота есть слизисто-гнойная; если мокрота потеряла слизь, то она сливается и делается тогда чисто гнойной. Слизистая мокрота бывает без распада тканей, гнойная – при распаде тканей, при их разрушении.

Объективное исследование гортани показало, что опухоль ее стала меньше и язвочки выравниваются. Ниже голосовой щели все нормально. Глухого звука в стороне легких нет. Сухие хрипы на левой стороне исчезли, на правой уменьшились, влажные еще держатся. Дыхание бронхиальное. Лихорадка сильна, и это нас беспокоит, тем более что теперь она приняла особо напряженный характер. Сегодня 30-й день болезни. С 10 до 16-го дня болезни температура постепенно падала и больной пришел в себя, затем до 20-го дня она снова стала возвышаться, но сохраняла нормальный тип, то есть вечером выше, а утром ниже, а со времени кишечного кровотечения температура вновь поднялась и приняла извращенный характер, так называемый *typus inversus*, то есть утром очень высока, вечером ниже,

доходит почти до нормы, по утрам даже бывали знобы, предшествующие повышению температуры, были и поты.

Диагностика. В виду перечисленных явлений первый период тифа бесспорно прошел, и наступил второй период, и, может быть, у больного в легких появились бугорки, что очень часто случается после тифа, хотя с положительностью этого сказать нельзя, ибо бацилл в мокроте не найдено, но тип лихорадки таков, какой бывает при злых формах чахотки, такой *typus inversus* очень часто бывает при острой легочной бугорчатке. С другой стороны, местных подозрительных явлений, указывающих на бугорчатку, нет, состояние гортани и легкого стало гораздо лучше, только мокрота стала хуже, и голос не улучшается. Эта непараллельность между явлениями и дает нам повод предполагать существование бугорчатки. Meningitis мы исключаем потому, что сознание у больного полное. Peritonitis тоже не можем предполагать, ибо нет болей в животе. При бугорчатке же нервная система в полном порядке и не соответствует лихорадке. Только сон больного плох, бред же бывает очень редко. Бывают сильный кашель и одышка, а в легком как будто ничего нет, ибо бугорки образуют маленькие фокусы, которые открыть перкуссией невозможно. Бацилл встретить мудрено: они появляются при медленно развивающемся поражении легкого – при хронической пневмонии (бронхопневмонии), а при страданиях острой милиарной бугорчаткой больные редко доживают до появления бацилл. Да и вообще относительно бацилл нужно сказать, что при настоящих способах исследования этот диагностический признак весьма ненадежен: только если мы находим в мокроте бактерии, то можем с положительностью заключить о поражении легкого, если же мы их не находим, то это никак не может служить признаком отсутствия поражения легочной ткани. Наружный гнойный абсцесс отчасти указывает на существование гнойного фокуса в легких. Итак, мы с положительностью не можем сказать, есть у больного острая милиарная бугорчатка или нет. *Typus inversus* лихорадки встречается и во втором периоде тифа.

Прогноз. Ввиду отсутствия положительной диагностики тоже не может быть поставлен и остается прежним.

Терапия. Против предполагаемой болезни мы не принимаем никакой терапии, будем кормить больного,

всего лучше молоком, сколько он в состоянии его переносить, затем вино. Против лихорадки дадим хинин, только не в порошке, ибо больной может задохнуться, а в растворе: Chin. muriat. 3β, aq. distil. 3jjj, вместе с бульоном, очень хорошо также принимать его с черным кофе, так как при этом нет столь неприятного вкуса. Chininum sulfuricum лучше всасывается от прибавления кислоты до кислой реакции, но chininum muriaticum лучше переносится. Для дыхательных путей лечение то же.

Лекция 21 октября.

Итак, бесспорно, что больной не прямо стал выздоравливать, но у него появилась лихорадка с извращенным характером, но tuberculosis мы окончательно признать не можем, поэтому решили давать больному хинин, что особенно хорошо во втором периоде тифа, и давали его таким образом: 17-го числа, когда лихорадка была очень высока, 40°C, дали 10 гран в облатках, шума в ушах не было; хотя в облатках хинин плохо растворяется, но долго давать подкисленный хинин нельзя, потому что можно вызвать понос; 18-го числа дали 15 гран за раз в растворе вместе с бульоном; 19-го числа повторный такой же прием, так что больной в трое суток принял 40 гран хинина. При этом у больного одна особенность, а именно отсутствие шума в ушах. Пота тоже не было, и это очень хорошо, температура упала, больной свежее и крепче, чем был. Съел 1/2 часть курицы, 3 ломтика белого хлеба, стакан молока и чашку манной каши. Поноса нет, и живот не вздут. Дыхание хорошо, кашель стал меньше, мокроты меньше, хотя она все еще сливается, но гноя меньше. Хрипов столько же, сколько 18-го числа. Если будет лихорадка, то опять прибегнем к хинину.

Лекция 25 октября.

Status praesens. Температура высоко не поднималась. После 40 гран хинина *typus inversus* перешел в нормальный тип. Знобов и потов нет, кушает хорошо, желудочных явлений нет. От пульверизации селезкой водой голос стал лучше. Кашель пропал и мокроты нет. Перкуссия ничего ненормального не открывает. При аускультации на правой стороне под лопаткой немного влажных и сухих хрипов. Продолжает пить вино, количество пищи увеличено.

Примечание.

Печатается по рукописи 1884 года (с. 117–148). Озаглавлено «Сыпной тиф – *Typhus exanthematicus*». Разбор пациента проводился 30 сентября, 4, 5, 6, 7, 11, 18 и 21 октября 1883 года.

Карл фон Либермейстер (1813–1901) – популярный немецкий терапевт, известен работами по патофизиологии лихорадки и ее лечению, в том числе с помощью гидротерапии. Установил взаимосвязь между температурой тела и частотой сердечных сокращений (правило Либермейстера).

Случай 10

Лекция 3 октября [1886 года].

Жалобы: общая слабость, тяжесть в голове, кашель.

Status praesens: студент (4-й курс) 24 лет. Помещение неудовлетворительное. К купанию непривычен. Баню посещает нечасто. Не потлив. Не курит. Вина и водки не пьет. Натощак – чай. До 15 лет жил в Минске, затем в Киеве и Москве. Семья здоровая, хвори никакой не запомнит. В четверг, 25 сентября, продуло. В пятницу лишился аппетита. К вечеру – жар (температура 40°C), зноба не помнит. До сегодня – лихорадочное состояние. В четверг, 2 октября, утром – пот. В понедельник, 29 сентября, дано касторовое масло, во вторник – каломель (9 гран), после чего 3 раза послабило. В клинику поступил 2 октября.

Язык суховат, слегка беловат. Пища: 1 стакан бульона, 2 стакана чая, вина – неполная ложка. 15 капель валерианы.

Объективное исследование. Живот не болит, при давлении чувствительности нет. Обыкновенная лихорадочная моча: прозрачная, красная с отселем слизи. Дыхание частое, 44, пульс 110 утром, 128 – вечером, правильный, слабый. Со стороны сердца и легких – нормально. Глотать

было больно, теперь легче (легкий фарингит). На груди, животе, спине и меньше на конечностях – roseolae. Бреда нет. Голова болит вся. Лицо красно. Носовое кровотечение в виде небольшого количества жилок. Селезенка увеличена. На голову клали пузырь со льдом 5 раз по часу – получалось облегчение. Боли всюду на точках, на которых лежит.

Diagnosis. Сыпной тиф. Тиф сыпной и брюшной – две совершенно разные болезни. Слово «тиф» неверно, оно, собственно, значит stupor – одурение, что бывает при многих болезнях. Данные не говорят в пользу F. recurrens так как: а) сыпь весьма обильная, ясная, расщепленная в виде roseola, характерна для [сыпного] тифа; при febris recurrens, сыпи не бывает за очень редким исключением; б) течение: как поднялась температура? Течение правильно (все около 40°C), при recurrens оно неправильно; в) поты; г) упадок сил, сознание бывает то подавлено, то нет. При recurrens сознание полно и даже возбуждение: больной охает, мечется, жалуется, а наш больной апатичен, отвечает медленно и т.д. Бессонница свойственна и тому и другому, бреда при тифе может и не быть. Легкая жаба – спутница всех

заразных болезней. Со стороны органов указаний в пользу того и другого нет. Разве живот крепит, что при тифе чаще встречается вследствие атонии мышц кишок, свойственной всем мышцам организма. Против брюшного тифа говорят отсутствие болей в области слепой кишки. Течение данной болезни – умеренное.

Prognosis – febris recurrens очень редко оканчивается смертью, а при тифе – бывает. [Предсказание] серьезное. Учащение дыхания не зависит ни от сердца, ни от легких, а от нервов или крови.

Лечение. Учащенный пульс у нашего больного зависит от высокой температуры, поэтому ясно, что может замедлить его. Digitalis дается при гипертрофии сердца; на здоровое сердце не действует. Когда больной потеет, холодную простынь нельзя употреблять. Больному назначено: не очень жидкий чай, кофе (без сливок или молока) – вместо вина для урегулирования сердечной деятельности. Если все явления пойдут так же, как шли до сей поры, вмешательство излишне.

8 октября.

Лечение сыпного тифа. Рекомендуются возможно удобное положение, соответственное ложе, не тратить больному сил, заставлять лежать. Следует удалять возбуждение нервной системы: прямой яркий свет не должен падать в глаза больному, хотя комната должна быть светла, иначе тифики бывают очень говорливы. В комнате, само собой, должен быть свежий воздух, некоторые предметы должны быть подвергнуты обеззараживанию. Поить и питать как следует. В основном относительно питья, ибо иногда больной испросит, но жадно глотает, когда подносят ему питье. Прежде давали кислое питье. Лучше всего – простая вода. При склонности к поносу лучше давать не воду, а чай.

Для тифа нет специфического средства, каким служит салициловый натрий для острого ревматизма и хинин для малярии. Посему применяем симптоматическое лечение, которое состоит в том, что мы стараемся, чтобы отправления совершались в порядке ближе к норме.

Желудок обыкновенно составляет последнюю заботу, ему работы почти нет. Кишки. При сыпном тифе обыкновенно бывает запор, объясняемый атонией кишок, слабой работой мышц. Живот вздут, отчего кровообращение затруднено, в голове крови больше, самоотравление. Против запоров следует употреблять клистир (со слабительным осторожно), а лучше поднять нервно-мышечную силу, для чего применяют ванны (лечение холодной водой), лед на живот. Иногда лед на живот вызывает испражнения, когда клистир не подействовал, особенно у тучных особ. При сыпном тифе бывает и понос, как с ним быть? Можно давать опий – 5–10 капель pro dosi. (Tinctura opii simplicis – лучший вид опийных препаратов), [но] narcotica лучше по возможности избегать при сыпном тифе, дают еще танин и свинец. Опий [дают] при брюшном тифе. Печень при том и другом тифе не дает повода к [терапии]. Селезенка также не требует особенных средств, ибо что действует против температуры, то и на селезенку. Если ощущается болезненность в области селезенки, то прикладывают тепло на это место. Почки. Временная альбуминурия не дает особенных показаний для терапии. Мочевой пузырь следует опорожнять при скоплении в нем мочи. Живот вздут при сыпном тифе, боли нигде нет. NB! При брюшном тифе боль ощущается от давления в илеоцекальной области (обычно больные не жалуются на эту боль), урчание в животе. При брюшном тифе живот следует держать в тепле, мазать теплым прованским или деревенским маслом, а иногда при поносе – ставить горчичник. Сердце поддерживают вином, камфорой, мускусом, валерианой. Если больной привычен к вину – давать смело, если нет – с оглядкой. Вино действует на психические центры, которые у тификов и без этого возбуждены. Дыхательные органы. Переворачивают с боку на бок больного. Ипекакуану Заха-

рын не дает. Рот, глотка. Катар почти всегда бывает. Иногда бывает дифтеритический (понимая анатомически, не клинически) налет. Главное – следить за чистотой полости рта. Полоскать (а если больной не может – мазать) содой (сода лучшее средство при всех катарах) или следующим раствором: на фунт 2% раствора борной кислоты драхма соды. Нервные явления, бред и т.п. Нервная система может быть затронута переполнением кишок, мочевого пузыря, тогда следует опорожнить их. Красное горячее лицо, красные щеки, больной говорлив, бредит, если воспоследует носовое кровотечение, [наступает] облегчение припадков, если нет – ставят пиявки к носу или лед на голову. Реже [бывают] случаи анемии: лицо бледно, холодно; приходится ставить мушку, но обыкновенно (к концу близко), когда сердце слабо, образуются гипостазы, отеки (легкого, нередко мозга, головного и спинного), спячка, вялость, разбудить больного трудно – признак отека мозга, вот тут-то мушка необходима, превосходное средство! Если она не действует, то дают средства, влияющие прямо на нервную систему: мускус, камфора, холодное обливание. Камфору профессор Захарьин дает неохотно, лучше мускус (дать 1 гран – через некоторое время другой человек!). Сначала дают малые приемы. Если после грана хорошо, продолжают по грану, если проку нет – по 2 грана до тех пор, пока не осмыслится лицо. Сколько давать? Да чтобы поддерживать в опасный период нервную систему: «Больному лучше – жду, опять стал апатичен – опять даю». Сюда же относится и вода не как жаропонижающее. Известно, что одинаковая температура успокаивает нервную систему, а перемежающаяся – возбуждает. На этом основании рекомендуют душ. Самое удобное, конечно, простое обливание водой. Приспособление – кувшин с водой. Температура воды – комнатная. Льем с высоты на 1 вершок, чем выше лить, тем выше и возбуждение, уши при этом затыкают. А бывают такие случаи: возбуждение (особенно у нервных, истеричных субъектов), говорит, говорит – и доходит до полного истощения: то была горячая, теперь конечности холодны, а живот и спина горячи. Сейчас же следует согреть. Согревающий компресс (тряпье с водой, клеенка, фланель) на все тело, а внутрь бромистый натрий – при таком действии приходилось видеть резкий эффект.

Жаропонижающее лечение. Нередко наблюдается полная параллель между повышением температуры и прочими явлениями (часто, но не всегда, существует много исключений). Средства, понижающие температуру, не всегда уничтожают припадки: нет параллели: есть некоторое понижение нервных явлений, но далеко не такое, как падение температуры. Жаропонижающее не есть специфическое лечение. Существует два главных средства для понижения температуры: холодная вода и антипирин. Употребляют и салициловый натрий, и хинин тоже. Дигиталис непригоден. Относительно холодной воды, Либбергер впал в крайность. Неупотребление холодной воды (при тифе тоже) – крайность. [При какой температуре назначают ванны?] Следует руководствоваться нервными явлениями. При удовлетворительности нервной системы [к ваннам прибегают], когда температура достигает 41°C. При неудовлетворительности, апатичном состоянии, – когда 39°C. Как часто? Два раза в день, 4–5. Прежде или после ванны дать вино, эфирно-валериановые капли. Противопоказания: возраст (старость), неудовлетворительное состояние сердца и сосудов (атеросклероз, пороки), ибо в ванной кровообращение совершается не совсем свободно. Только ванна (без завертываний): температура обыкновенно 24°R, потом понижают. В ванне держат мин 10–15–30, причем не спускают глаз с больного.

Завертывания в холодную простыню, смоченную холодной водой. Холодная вода применяется на живот при запорах (иногда), лед – на голову. Обтирания мокрой губкой. Температура воды – комнатная или чуть выше. К ней

полезно прибавлять уксус или винный спирт. Вытирают, не обнажая всего тела, а постепенно: 2–3–4 раза в день. Проводят раз-другой губкой, а затем сушат полотенцем (не трут, а легко прикладывают). Чего достигаем? Чистоты, улучшения, лицо становится веселее. Уксус и спирт полезны тем, что, испаряясь, понижают температуру.

Из аптечных средств существуют антипирин, салициловый натрий (большинство против него), хинин (огромные дозы 20–40 гран *pro dosi* до шума в ушах, нужды). Прием антипирина меньше: 10–15–30 гран, причем бывают иногда тошноты, рвоты, действие на сердце (бывали случаи коллапса), поэтому надо осведомляться о сердце, не дают антипирин, если оно не надежно. Часто употребляют двойное лечение – холодной водой и антипирином – двойная выгода. Хинин при тифе дают в последний период, антипирин – не дают, ибо сердце у тификов в последнем периоде очень слабо.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 144–147, 156). Озаглавлено «*Typhus exant[h]ematicus*». Разбор этого больного проводился 3, 8 и 28 октября 1886 года.

Случай 11

[Жалобы на слабость, боль в руках и ногах].

Status praesens. Больной 19 лет. Восьмой год постоянно живет в Москве, в каменном доме (не в подвале). Сортир холодный. Последние годы не купается. Раз в 2 недели ходит в баню, моется жарко. Потлив. Не курит. Выпивает 6 стаканов чая. Водки почти не пьет. Посты соблюдает. Обед и ужин. Женат. Слесарь. Сон 8 часов (с 10 до 6). Работает перед огнем и в случае нужды выходит на холод. Бывали простуды: боли в суставах ног и рук, по зимам, скоро проходящие в 2–3 дня без лихорадки.

Anamnesis. В первые сутки (воскресенье) вырвало, ночью раз послабило (без повода). Начались лихорадка и боль в руках и ногах. В понедельник (20 октября) вечером поступил в клинику, [было назначено] тепло на живот (фланель), 2 ложки вина и эфирно-валериановые капли (15).

Объективное исследование. Органы пищеварения и мочеполовые органы. Язык немного сух и бел, слоя эпителия больше. Последнее имеет значение, ибо больной не курит, у курильщиков слой эпителия и без того толст. Причины частых поносов, по-видимому, в холодном отхожем месте, ибо в клинике слабило 1 раз. Живот не вздут. В области эпигастрия – боль при давлении (послабее в области печени и селезенки). NB! При возвратной горячке чувствительность печени и селезенки весьма увеличена. Селезенка увеличена. Экскременты хорошо окрашены. Желтухи нет. Мочи 900 см³, слегка красноватой. Органы дыхания и кровообращения. Дыхание 31 (несколько учащено). Кашель (обычно не кашляет). Сухость в глотке. Насморк. Кашель может быть и при насморке, причем могут быть рефлекторные явления: астма и т.п. Фарингит – неизбежный спутник инфекционных страданий. Пульс 110, правилен, хорошо наполнен (несколько учащен, оно и понятно – при высокой температуре). Нервная система. Ночью был небольшой бред. Сознание – совершенно ясное. Голова кружится (не болит), когда встанет или сядет. Когда лежит на спине – боль в ней. Когда руку подержит – не больно. Долго сжимать руку больно. NB! При инфекционных болезнях бывают боли в пояснице, большей частью от почек.

Диагностика может основываться лишь на бесспорных признаках. Очевидно – инфекционная болезнь: температура 40°C, а местных страданий нет.

Что за болезнь у нашего больного? Нет местных признаков. Нет сыпи (что еще ничего не доказывает, ибо болезнь течет еще только третий день). На оспу не похоже: нет жестоких болей в пояснице (дело идет лишь о начальных стадиях болезни). Нет признаков кори: глаза не слезятся. Пожалуй, похоже на скарлатину, да против говорят явления

28 октября.

25 октября (понедельник) было всего хуже. Сыпь стала бледнее, но нервные явления ухудшились: бред, вскакивал с постели, срывал одеяло. Лицо красное, налитое, глаза красные. Крови носом не было. Параллельно пульс хуже: слабый, но правильный, до 120 ударов. Понос (давали танин 6 ложек по ½ грана в день). 28 октября (вторник) – клистир. Получили стакан оформленных испражнений. Живот вздувается. Мочеиспускание непроизвольное, белка нет. Дыхание 26. Пульс 104. Сон. Лицо бледное. Лечение: танин, вино и капли. Против температуры ничего не предпринималось, так как холодная вода и антипирин усиливают понос. Лед на голову – быстрое влияние на нервную систему.

Предсказание при тифе хорошо можно дать спустя 3–4 дня после падения температуры. У нашего больного его дать нельзя, ибо может наступить второй приступ возвратной горячки.

в надчревной области. Остаются тиф сыпной (против то, что температура быстро поднялась, да и нервная система противоречит – следа нет тифозной апатии), брюшной (против – болезненные явления в эпигастриальной области). Остается febris recurrens. Спирилл нет, но могут найтись. Да и врач (Яблоновский) говорит, что из дома Губонина (на Сретенке) приходят только с возвратной горячкой, а больной там и живет, да к тому же и врач по части заразных болезней почище профессора, пожалуй, будет.

Прогностика. Захарьин смертельных случаев от *f. recurrens* не видел. Течение благополучно при хороших условиях.

Лечение. Болезнь сама оканчивается. Со стороны врача нужно стараться, чтобы функции отправлялись правильно: не было бы поносов, запоров и т.д. А посему лечение должно быть симптоматическим. Обстановка – известная, питье – чай, воды не давать, ибо и без нее понос, а чай есть теплое питье, да к тому же слегка вяжущее, да и как *nervinum* не без пользы (а тем более для нашего больного, который не курит и водки не пьет). Что кушать? Лучше держать желудок в покое, опасений быть не может, ибо вследствие кратковременности опасности за истощение нет. Против поноса – марсала (крепкое вино удерживает понос). Опия при заразных болезнях следует избегать, в особенности в случаях, когда затронута нервная система. Опий можно дать при усилении поноса, в особенности при *f. recurrens*. Против чувствительности живота – тепло на живот и деревянное масло. Сердце следует поддерживать. Против болей в руках, ногах и во всем теле ничего не поделаешь, если желательнее успокоить их, то следует понизить температуру. Лечить температуру или нет? Можно и не лечить при хороших условиях и деятельном лечении. Боли пропорциональны температуре. Иногда боли бывают в сочленениях, отчего возможно смешать с острым сочленовым ревматизмом. Если нужно понизить температуру, то для этого употребляют холодную воду и антипирин. NB! Хинин не дается при *f. recurrens*, тем более, желудок противопоказует. Каломель при оной болезни не дают. Если бы при *f. recurrens* была желтуха (отчего раньше и была описана особая форма – желчный тифоид), то каломель можно было бы дать. Антипирин можно дать *per os* и *per anum*, последнее, когда рвота от него поднимается (15 гран на клизму – прекрасно действует).

Несколько дней назад появилась обильная сыпь, что заставило сбавить самоуверенности и признать смешанную форму *f. recurrens* и *typhus exanthematicus*. Легкий понос продолжается: в понедельник 1 раз, во вторник 1 раз, в среду 2 раза. Пища и питье: 4 ложки вина. Танин (6 ложек по ½ грана), 4 стакана чая. Эфирно-валериановые капли 4 раза по 20. Тепло с живота не снимается. Воды не дают. Молока тоже.

Status praesens. Бредит. Язык сохнет. Понос после хинина улучшился. Моча стала краснее. Мочится 6 раз в сутки. Селезенка без изменений. Чувствительность в подложечной области уменьшилась. Дыхание 30 (частое). Против фарингита полоскание Kalii oxymuriatici (3j на 3vj) и ложка соды. Сон хуже. Головокружение. Зноба, пота не было. Сыпь в виде розеол (большая часть) и петехий (местами, особенно на локтевом сгибе левой руки). Спириллы опять не найдены.

За тиф говорят отсутствие пота, розеола, состояние нервной системы (вялый разговор, покойное состояние нервной системы, апатичное лицо, сильный бред). NB! И при возвратном горячке бывает roseola, но не так обильно. Против брюшного тифа говорят: 1) отсутствие болей в животе, несмотря на понос; 2) обильная сыпь; 3) отсутствие

пота и состояние температуры (быстрый подъем до 41°C); 4) нервные явления. NB! Смешанные формы заразных болезней бывают, так что две болезни идут совместно или одна за другой. Только оспа ходит в одиночку.

Прогностика. Для этой смешанной формы – одна и та же.

И в терапии не может быть затруднений. При отсутствии специфического средства лечение симптоматическое. Против температуры ничего не надо предпринимать ввиду поноса (который сильно истощает больного), ибо понос может увеличиться как от холодной воды, так и от антипирина. Если же понос уменьшится или прекратится, то можно прибегнуть к жаропонижающим средствам, из которых скорее применяем холодную воду, которая при этом благополучно действует и на нервную систему. От запора нервные явления ухудшаются.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 152–154). Озаглавлено «Febris recurrens». Разбор больного проводился 21 и 24 октября 1886 года.

Ревматизм и приобретенные пороки сердца

Случай 12

Жалобы больного: боль в руках, плечах.

Status praesens. Больному 36 лет. Помещение (в Доброй Слободке) сыро. NB! Добрая Слободка, Харитоньевский переулочек считаются одной из самых дурных местностей Москвы. Сырое место, долго не высыхает. Чистые пруды выкопаны для стока жидкостей, и сколько ни стараются улучшить сток – не удастся. В упомянутом помещении живет 9 месяцев. В месте, где занимается, у окна дует. Потлив. В день выкуривает 20 сигарет. Чаю пьет немного, не горячий; за обедом пьет водку. Обед – один, чай без хлеба. Занятие письменное; на воздухе бывает около часу. Язык сохнет. Есть некоторая жажда, большой нет, утоляет чаем, пивом (не водой).

Объективное исследование. *Органы пищеварения и мочеполовые органы.* Аппетит изменен: теперь ест $\frac{1}{4}$ фунта хлеба, 1 стакан бульона, $\frac{1}{4}$ курицы – в половину против обыкновенного. Легко переваривает. Диспепсических явлений нет. 4 ложки вина (Марсала). Раньше под ложечкой ощущалась только тяжесть. Моча красна сильно, была мутновата с песковидным осадком. Удельный вес 1050 (значительный, чему едва можно доверять, урмометры часто портятся). Белка, крови нет. NB! Моча характерна, обыкновенная при остром ревматизме. Моча на кровяную похожа; отчего густа? Потееет. Мало пьет. *Органы дыхания и кровообращения.* Учащение пульса ничтожное – добрый знак. Наполнение артерий хорошее – силы есть. Обыкновенно не лихорадит. 4 года назад перенес брюшной тиф. Температура 38,9°C. NB! Жар больной редко отметит, зноб заметит, лихорадочное состояние узнается, если больной говорит: «мочи нет, слабость, хочется лечь». *Нервная система.* Сон 6 часов; обыкновенно – 3 часа (при бол[ях]) NB! Влияние опия. Potator'ы хорошо переносят опий в больших дозах. Больной принимал от $\frac{1}{4}$ до 2 гран, спал 6 часов. Боли больше – сна меньше. Болела голова, обыкновенно головной боли нет. Боль строго ограничена в суставе. NB! Большое умение определить источник боли. В данном случае могут болеть: кожа, мышцы, надкостница, нервы, центры в головном и спинном мозгу. В спине болей, неловкости нет. В руках боль есть. Голову вперед нагнуть больно – поражены сочленения шейных позвонков. Касательно спины неизвестно: больной слегка приподнимается и боли может не ощущать. Маленькая боль в коленях, правом тазобедренном суставе. Сочленение кисти слегка опухло. Боль даже при покойном положении.

Anamnesis. 5 лет юношей жил на Кавказе (в Тифлисе). В южных областях России распространена малярия, которая в сильной степени выражается бредом, потерей сознания, высокой температурой (40–41°C) – возможно спутать

с брюшным тифом, что и произошло с нашим больным. С 24 лет [живет] в Москве, тогда же страдал ревматизмом. Поражены были плечи, руки, ноги. Болезнь длилась долго. Лечили йодом, согревающими компрессами. С тех пор стал потный. В упомянутом помещении живет 9 месяцев. 3 года назад страдал скрбутом. 2 недели назад захворал настоящей болезнью. Ложась спать, почувствовал неловкость в плечах, наутро заболели руки, затем ноги (а руки освободились), теперь руки (а ноги почти освободились).

Распознавание. Острый сочленовый ревматизм, потому что при [этих данных] нет ни одной болезни, которая подходила бы к [нашему больному]. Есть, впрочем, два случая: первый (только у женщин) – пиэмия, в пuerперильном периоде поражаются сочленения, но нет такой правильности, потрясающие знобы, температура 41°C, через 12 часов 37°C, коллапс; второй – острая бугорчатка (милиарная, просяная), хотя чаще всего поражаются легкие и мозговые оболочки, но бывают случаи, когда поражены сочленения. Против – боль правильно меняет место.

Прогноз хороший (серьезный).

Терапия. В старину Tartarus emeticus (понижает температуру), опиум и ванны – средство хорошее, но каково сажать больных, которым не двинуть ни рукой, ни ногой! Болезненно. Каломель, хинин, салициловый натрий, а в последнее время – антипирин – хорошо понижает температуру при всякой болезни, кроме того, имеет специфическое влияние на острый сочленовый ревматизм, но действие его не столь верно, как у салицилового натрия. NB! Антипирин открыт 2 года назад. Дают салициловый натрий – не помогает, дают затем антипирин – помогает (иногда такие случаи бывают). Антипирин слабее салицилового натрия. Иногда и салициловый натрий не помогает, но в большинстве случаев помогает.

Принимают салициловый натрий в щелочной воде (Захарьин – в Виши) в силу того, что: а) ревматизму подвержены подагрики; б) красная моча бывает в то же время сильно кислой реакции. Принимают до шума в ушах (Захарьин), как и хинин при малярии. NB! Кто не дает до шума в ушах, тот не умеет лечить, тому непростительно! Хорошо действуют военные врачи на окраинах. Они говорят, что «понекому давать, значит, казну в убыток вводить». Обыкновенный прием 10 гран pro dosi – в одной рюмке Виши через каждые 2 часа. Если небольшое действие сказалось – другой прием, третий – и конец. Если желудок переносит – давайте при повторении еще сильнее: каждые 2 часа по 2 порошка (20 гран). Надо, чтобы хорошо зашумело в ушах (на сутки, обыкновенно на $\frac{1}{2}$ суток), если на 15 минут –

толку мало. Принимают через 1 час после еды, после хорошей еды – через 2 часа. Салициловый натрий располагает к поносу. Если больной не спит, расположен к поносу, дать можно и опий. Следует давать отдых. Явления интоксикации. Больному легче – бросить, хуже – повторить и т.д. до 2–3 раз. Не робеть, не бросать, не окончив. Шум в ушах ровный – прекратить (достаточно).

Больному легче, боли везде исчезли, исключая левого плеча. Дано ему 130 гран салицилового натрия в продолжение 16 часов, 3 раза по 10, далее – по 20 гран. Шум в ушах начался после приема 110 гран, на время даже совсем оглох, после чего больному был дан отдых. Если бы теперь совершенно прекратить прием салицилового натрия, то приступ ревматизма опять повторился бы, поэтому после некоторого отдыха мы продолжаем давать. Правило: сколько можно давать салицилового натрия, не повреждая внутренние органы, столько должно давать. Температура больного 37,4°C (собственно, норма, но норма для цветущего здоровьем, для нашего больного высоковата: для него эта температура почти лихорадочная). Осторожности ради первые приемы можно дать в уменьшенной дозе: как примет желудок (рвота?). Во время приема салицилового натрия вино увеличено было на 1 ложку (5 ложек), и кроме того давали эфирно-валериановые капли до 2 раз в день (во время приема 130 гран – по 15 капель). NB! Потливость – при приеме салицилового натрия, при приеме хинина этого не бывает. В плече еще чувствуется неловкость, назначена мазь из ихтиола.

Rp.: Ichtioli ʒβ

Vaselini ʒj

M. f. ung. D.S.

Ихтиоловую мазь рекомендовал года 1½ назад в Гамбурге господин Унна. Добывается из остатков ископаемых рыб, «рыбье масло» пахнет ихтиолом. Быстрота распространения пахнет рекламой.

Сон теперь хороший и без приема морфина, аппетит – как в здоровом состоянии. Большой хил, очень хил. Из числа прежних средств: каломель, опий и т.д. – ни одно непригодно. Лечение тех, кто выпивает, отличается от лечения трезвых. Больной пил – была индикация на сердце, ему не прекращали давать вино при болезни. Обыкновенно, вино дают при лихорадке. Общее правило: все отправления держать в порядке. При слабости сердечной деятельности больному давали вина: пульс должен быть средний.

При сочленовом ревматизме часто поражается сердце: перикард и эндокард. По последним исследованиям, эндокардит вызывается различными микробами, наичаще *Streptococcus pyogenus* (микроб, находимый в гною), даже в *endocarditis verrucosa* найдены микробы, хотя и в незначительном количестве. В возникновении эндокардита имеет значение травма. Опыты: вводили в кровь микробы – эндокардита не было, ранили чем-то эндокард и вводили микробы – эндокардит налицо. На сем основании вино [не] следует давать при ревматизме (последний, несомненно, инфекционная болезнь), ибо чем сильнее сокращается сердце (а от вина это бывает), тем больше условий травмы. И вино дается при ревматизме осторожнее, чем при других инфекционных болезнях.

Предосторожности от простуды (ревматизм – болезнь рецидивирующая), не следует охлаждать ревматика – держать в тепле. Покой.

Вспомогательные средства. Вытирание кожи водкой и мазью из ихтиола. Иногда ставят пиявку (редко), мушки (в форме браслета на сочленения, в форме почек – на плечи).

Чаще и действенное ванны, электричество, массаж – прежде и лучше всего. Мазь из ихтиола – тот же массаж.

Простуда играет роль в возникновении ревматизма. В возврате – несомненно. Потлив – во избежание простуды натираться вином. Можно вино с солью: ложка соли на стакан вина. Вытирают варежкой, на которую льют вина, или сначала губкой, потом – фланелью.

Слово «ревматизм» происходит от слова *реѣ* – течь. Сначала под этим именем разумелись такие болезни, которые начинаются в одном месте организма, но представляется, что боли переходят по телу. Для некоторых болезней усвоено слово «катар» (от *катѣ* *реѣ* – теку вниз), сделавшееся анатомическим понятием, – известное поражение слизистой оболочки, более высокая степень – круп, самая высокая – дифтерит. Засим слово «ревматизм» стали употреблять для наружных страданий, соединенных с болью и зависящих от простуды. В публике за ревматизм часто сходят сифилис и подагра. Слово «ревматизм» следует оставить для данной болезни – острый сочленовый ревматизм. Часто болезнь происходит от простуды, тогда называй «простудное страдание», но может произойти и не от простуды. Микробы пока не найдены. При сопровождающем ревматизм эндокардите найдены микробы, но вопрос: специфичны ли они и для ревматизма? Но, по-видимому, эти микробы не одно и то же, ибо они найдены и при эндокардите, не сопровождаемом ревматизмом. Причина ревматизма неизвестна. Вероятно, микробы. В некоторых случаях болезнь не проходит, но переходит в хроническую форму. Что тут? Осталось заразное вещество? И сколько его осталось? Всякая острая инфекционная болезнь оставляет следы: после скарлатины – нефрит, после тифа – запоры, неврозы, перихондриты и т.п. Часто бывают возвраты с подъемами температуры, это значит, заразное начало еще тут, если возвраты без повышения температуры – заразный элемент выдохся, а остались лишь следы его, подобно нефриту после скарлатины.

Салициловый натрий имеет массу действий: на мигрень, сахарный диабет и т.п. Кроме того, утоляет боли в тех частях, которые служат для движения (кости, нервы, мышцы), даже сифилитические боли уступают салициловому натрию, хотя не излечиваются им. Всего резче его действие обнаруживается при болях в сочленениях, а также при миозитах, невритах, периоститах, но резче всего, конечно, при ревматизме. Разница в приемах. Как *specificum* – большие дозы до шума в ушах. Иначе дают для уменьшения болей: 20–30–40 гран в день. Руководство: боли – пока не уймутся. Раз дали – не болит, 2 дали – не болит, и перестали. Не подряд даем, а с перемежкой 3 часа. За час перед едой, а если салициловый натрий дается с водами, то часа 2 спустя после еды.

Местные средства: массаж, карболка (3%), ихтиол (и помогает, и нет). Мушка, когда ее приходится ставить на ограниченное место: например, при болях одного сочленения, и на подручном месте: на палец мушку ставить нельзя. Карболка (3–4%, смотря по тому, как выносит больной) употребляется и в виде компресса или под кожу (на последнее Захарьин соглашается лишь после безуспешного применения остальных средств). Массаж и карболка хороши, когда особенно сильна боль. Нельзя осуждать на неподвижность, когда боль незначительна, – всему мера! Вымыть нужно, а потом раздражить, от омовения и кожа у некоторых потлива бывает. Чем зябче больной, тем сильнее тереть. К спирту можно соли подбавить или воды. Бывает при ревматизме и терапия другого рода: грязи Сакские, около Керчи, и Иначские, около Астрахани.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 141–143, 151–152). Озаглавлено «*R[h]eumatismus articularis acutus*». Разбор этого больного проводился 27 и 30 сентября и 17 октября 1886 года.

Tartarus emeticus – рвотный камень – комплексное соединение оксида сурьмы и виннокислого калия, использовался как рвотное и отхаркивающее средство.

... собственно, норма – Захарьин считал нормальной температуру тела до 37,5°C.

Пауль Герзон Унна (1850–1929) – немецкий дерматолог, автор свыше 500 печатных работ.

Случай 13

Больная жалуется на сердцебиение, кровохарканье и одышку, которая усиливается при движении и при принятии горизонтального положения, так что больная принуждена спать сидя.

Status praesens. Больная 18 лет, худая, хотя руки и ноги не в сильном состоянии истощения, тем не менее упадок питания весьма заметен. Условия жизни неблагоприятны, мало пользуется воздухом, жидкости вводит в себя чрезвычайно много: дома от 12–15 стаканов, в клинике до 10 чашек.

Органы пищеварения. Аппетит неплох, гастритических явлений нет, опорожнение кишечника правильно. *Мочеполовые органы.* Количество мочи варьирует между 700–2900 см³, она ненормально бледная, с зеленоватым оттенком. Сахара и белка нет. Регулы пошли с 14 лет, ходят правильно, продолжаются 5 дней, причем в первый день ощущается незначительная боль в области uteri. Белей нет. *Органы дыхания и кровообращения.* У больной постоянная одышка, которая по временам усиливается: настает частое дыхание до 60–70 раз в минуту, пульс достигает 100–130 ударов в минуту, слышатся хрипы на расстоянии, иногда поднимается кашель, причем отхаркиваемая мокрота пенистая, окрашена кровью и не содержит форменных элементов. Припадок длится на такой высоте часа 3, количество мокроты за это время достигает 2½ плевательницы, совершенно же успокаивается больная часов через 10. В день припадка температура повышается, постоянной же лихорадки нет. Больную беспокоит сердцебиение. *Нервная система.* Сон плох, прерывист. Больная впечатлительна, подвержена истероформным явлениям. Слух после тифа, бывшего около трех лет назад, ухудшился. На головную боль, как вне, так и во время припадка, не жалуется.

Анамнез. Больная до 7 лет была здорова. В 7 лет болела, по всем вероятностям, тифом. На 10-м году страдала коклюшем, на 15-м – несомненным тифом. На 16-м году впервые после испуга с больной сделался припадок, сопровождаемый учащенным дыханием и кровохарканьем, и с тех пор она стала жаловаться на сердцебиение и одышку. Припадки эти стали повторяться все чаще и чаще, как от душевных волнений, так и без видимых причин. Зимой, особенно при выходе на свежий воздух, они усиливались. В последние 4 месяца припадки, сопровождаемые кровохарканьем, повторялись еженедельно, особенной же частоты и силы (2 раза в неделю) достигли они в последние 2 недели до поступления в клинику. Зимой прошлого года у больной появились боли по направлению передней поверхности большеберцовых костей, которые усиливались по ночам и прошли от употребления йодистого калия. В это же время у нее были летучие боли в плечевых и лучезапястных сочленениях, кроме того, больная лечилась от расширения костей носа.

Объективное исследование. *Органы живота.* Верхняя граница тупого звука печени выше, чем в нормальном состоянии. *Органы дыхания.* При перкуссии получается всюду ясный звук; при аускультации дыхательные шумы на правой стороне несколько слабее, чем на левой. Хрипов нет. *Органы кровообращения.* Увеличение переднезаднего диаметра груди указывает на ее эмфизематозное строение. Толчок сердца усилен и не заходит за маммилярную линию. Перкуссия: область глухого звука сердца увеличена во всех направлениях, особенно резко на правой стороне, где она заходит за правый край грудины. На нижней стороне грудины звук тупой, на верхней же – ясный. При выслушивании: у верхушки сердца слышен шум с первым временем, особенно сильно слышимый у места толчка, слабее у основания. Тон же, наоборот, слаб у верхушки и очень силен у основания. Второй тон легочной артерии усилен. Пульс правильный, ритмичный, слабого наполнения, чаще нормального. Шейные вены не расширены, и пульсация их незаметна.

Диагноз этого случая сложен. Здесь строго нужно разграничить два расстройства: одно, зависящее от поражения сердца, и другое, с ним общего ничего не имеющее и стоящее в прямой зависимости от нервного расстройства больной, потому что только при комбинации нервной болезни с сердечной, осложненной вдобавок сифилисом, могло произойти такое сильное расстройство. Производя диагностику по органам, находим следующее: желудок и кишечный канал не представляют никаких расстройств. В данном случае – это привилегия молодости. Цвет мочи характеристичен для людей анемичных с упавшим питанием. Что до ее количества, то в нем сказываются два расстройства. Уменьшение его (700–800 см³) стоит в зависимости от болезни сердца, после принятия digitalis оно увеличилось. Но совершенно другой ряд расстройств выражается в увеличении количества мочи, далеко переходящем норму (2500–2900 см³). Оно зависит от усиленной жажды больной, которая стоит в тесном соотношении с расстройством ее нервной системы. Например, всякий раз, когда она плохо спит, у нее увеличивается жажда и пропорционально этому – количество мочи. То же бывает и в день припадка. Это явление нередкое и очень часто наблюдается при diabetes insipidus, патогенез которого допускает существование первичного нервного расстройства. Таким образом, мы должны диагностировать у нашей больной diabetes insipidus, о diabetes mellitus не может быть здесь и речи, так как сахара в моче нет. В половой сфере расстройств нет, регулы в первый раз теперь только запоздали. Увеличение глухого звука в стороне печени следует приписать умеренной гиперемии ее, зависящей от болезни сердца. С плевритическим экссудатом смешать это невозможно, так как дыхательные шумы слышны везде ясно. Увеличение переднезаднего диаметра груди дает нам право предположить эмфизему, которая сказывается в коротком, но глубоком дыхании, хотя последнее зависит также от нервного расстройства больной. Перкуссия легкого ничего ненормального не представляет, при выслушивании же дыхательные шумы на правой стороне слабее, чем на левой. От чего это? На это нельзя подыскать удовлетворительного ответа. Не от того ли, что печень увеличена и правое легкое не может свободно расширяться? Но печень не так велика. Не сжато ли легкое аневризмой? Но тогда аневризмой надавливало бы и на oesophagus и было бы затруднено глотание, кроме того, она бы не могла лежать навзничь, хотя это положение и для дыхания неудобно. На основании того, что больная харкает кровью, можно предположить инфаркт, но это не подтверждается перкуссией, хотя совершенно отрицать его существование также нельзя. Не поражено ли легкое сифилисом? Сифилис обыкновенно поражает легкое отдельными фокусами, здесь же ослабленные дыхательные шумы по всему легкому, для того же, чтобы наверное предположить интерстициальное поражение сифилисом, мы имеем слишком мало данных. У больной железы даже не припухли, может быть, и да, но может быть, и нет. Вернее же всего, что у больной был бронхиальный катар, после которого произошел ателектаз, в силу чего легкое не может так расширяться.

Diagnosis сердца. Увеличение глухого звука сердца дает нам право заключить о болезни его, потому что это увеличение нельзя приписать водянке перикарда, так как при последней толчок сердца слышался бы слабо или был бы совсем не слышен, то же было бы и с другими аускультативными явлениями. У нашей же больной, наоборот, чрезвычайно ясно слышен шум первым временем у верхушки, который слабее прослушивается у основания. А тон же, наоборот, слабее у верхушки и гораздо сильнее у основания. Выслушивая же на середине между верхушкой и основанием сердца, мы слышим тон не так ясно, как у основания, и шум не так ясно, как у верхушки. Тон, выслушиваемый нами, безусловно, диастолический и, следовательно, шум,

предшествующий этому тону, – систолический. В верхушке сердца выслушиваются тоны левого венозного отверстия и, следовательно, шумы его, из чего мы заключаем, что шум, который мы слышим, происходит от органического порока *valvulae mitralis*. Что это не простой динамический шум, явствует из того, что здесь присущи материальные изменения: гипертрофия правого желудочка, застой в легких. Подтверждение этому находим и в том, что она харкает кровью и что во время припадка появляется отек легкого. Увеличение правого желудочка происходит из того, что во время систолы левого желудочка вгоняется часть крови обратно в левое предсердие, которое в силу этого находится под усиленным давлением. Из предсердия это усиленное давление переходит на легочные вены и как следствие – на правый желудочек, который и гипертрофируется. За гипертрофию, а не атрофию говорит в данном случае то, что у нашей больной расстройство компенсации ограничивается только малым кругом кровообращения, да и то только во время припадка. Другие симптомы также подтверждают эту диагностику: у больной сердцебиение, одышка, дыхание от 30–40 раз в минуту в обыкновенном состоянии (по временам же бывающее учащение дыхания не зависит от болезни сердца, как мы увидим ниже), пульс наполнения ниже нормального, несколько учащен, но правильный по ритму, по временам кашель.

Что же касается до характера поражения – сужение это или недостаточность, – то разрешение этого вопроса не имеет существенного значения как для прогностики, так и для терапии, разве только что при стенозе не так долго живут, как при недостаточности. Симптомы и физические явления почти одинаковы, разница только в том, что при стенозе обыкновенно бывает аритмия, и при пальпации замечается явление, известное под именем кошачьего мурлыканья (*fremissement cataire*). Затем по теории при выслушивании должен быть слышен диастолический шум, обуславливается это тем, что кровь, проходя через *ostium venosum*, которое при стенозе от сращения клапанов принимает вид воронки, образует круговороты, производящие шум, на деле же чисто диастолического шума не бывает. Всех этих явлений у нашей больной нет, аритмия у нее не появляется даже во время припадка, когда пульс доходит до 130 ударов в минуту. С очень большой вероятностью, наоборот, у нее можно диагностировать недостаточность, основываясь на усилении толчка сердца, систолическом шуме у верхушки и усилении второго тона у основания.

Этиология сердечной болезни в данном случае темна, у больной не было суставного ревматизма, как от тифа, так и от сифилиса же эта болезнь не могла возникнуть. Сифилис поражает мышечную ткань сердца, но никогда не поражает его клапанов.

Diagnosis lues'a. У нашей больной был бесспорный сифилис, на это указывают как боли, бывшие в прошлом году по направлению большеберцовых костей, прошедшие от йодистого калия, так и то, что больная лечилась от расширения костей носа; и то и другое – излюбленные места сифилитического периостита. Утолщение этих костей осталось и поныне. Гораздо труднее решить вопрос, какой сифилис у больной – наследственный или приобретенный, хотя это и не имеет значения для терапии, равно как и для прогностики. Прежде для отличия одной формы от другой брали в расчет время обнаружения сифилиса со дня рождения, но вскоре убедились в несостоятельности этого критерия, потому что сначала срок появления сифилиса ограничивался неделями, затем месяцами и даже годами, но были примеры, что наследственный сифилис обнаруживался на 15-м году жизни. Между ними есть различие в форме и чрезвычайно малое – в течении. Один из характеристичных признаков, по мнению Гётчирсона, составляет поражение зубов при наследственном сифилисе, а именно: резцы недоразвиваются в длину и в ширину; это явление встречается то в верхней, то

в нижней челюсти. Признак же этот сам по себе недостаточен. Так, если у известного индивидуума замечается подобное явление, то можно заключить о присутствии сифилиса, хотя по отсутствию этого признака нельзя заключить и об отсутствии сифилиса. У нашей больной зубы правильные, из расспросов матери ничего не выявляется: больная – предпоследний ребенок, последний умер от золотухи, выкидышей не было, следовательно, ничего не говорит за наследственный сифилис, можно выстроить предположение, что она заразилась. Но решение этого вопроса и не представляется важным, гораздо важнее – есть ли у нее сифилис в настоящее время? И на этот вопрос с достоверностью ответить нельзя, но с громадной вероятностью можно отвечать, что он есть, потому что больная радикально не лечилась, притом непродолжительное лечение йодистым калием не гарантирует от возвратов. Меркурий лучше задерживает развитие сифилиса.

Нервная система нашей больной не в порядке: у нее истерия. Истерия относится к общим неврозам, то есть к нервным болезням без осязательных материальных изменений, к общим, то есть распространенным по всему организму. Что до ее признаков, то нет такого невропатического симптома, который бы не мог встречаться при истерии. Ей сопутствуют всевозможные параличи, трофические расстройства, спазмы, судороги, анестезии, эпилепсии и т.п. Истерия может повлечь за собой и материальные изменения, например, *remphigus*, ожирение сердца, паралич. Самым же верным симптомом считается припадок, ему предшествует обыкновенно безотчетная тоска, грусть, часто вовсе без причины, стесненное, но частое дыхание, плач. Если истеричный субъект делает попытку пройтись в это время, то он падает, не теряя сознания, и с ним начинаются конвульсии, доходящие иногда до эпилепсии. Прежде, основываясь на том, что истерия почти исключительно встречается у женщин со времени развития половой зрелости до периода угасания половых отправлений и в большинстве случаев сопровождается расстройствами в половой сфере, думали поставить эту болезнь в зависимость от заболеваний половых органов женщины, но то, что эта болезнь встречается у мужчин и у девушек вследствие огорчений, умственного труда, тяжелой болезни и т.д., доказало несостоятельность этой теории. Наша больная истерична и страдает при этом кровохарканьем, если последнее принять за признак расстройства компенсации, то это будет грубая ошибка, потому что у нее материальные расстройства наступают с быстротой нервного припадка и затем проходят бесследно, что чрезвычайно характерно для истерии, и несомненно, что отек и кровохарканье должны быть поставлены в зависимость от ее истерического состояния. Кроме этого, другой характерный признак истерии присущ нашей больной – это впечатлительность, им даже нередко пользуются для подтверждения предположения об истеричности индивидуума, потому что стоит только пристально поглядеть на такого человека, как с ним может сделаться припадок. У нашей больной, понятно, нет необходимости производить этот опыт, так как без того уже все присутствующие видели припадок в слабой степени во время лекции: больная внезапно вскрикнула, начала часто дышать, было слышно некоторое хрипение, легкий плач, пульс был учащен, больная оправилась минут через 10. В более сильной степени припадок у нее держится на такой высоте часа 2–3, она извергает отечную мокроту, пенистую, без форменных элементов в количестве 2½ плевательницы. Хрипы слышны на расстоянии, в легких наступает гиперемия, что сказывается кровохарканьем, дышит до 60–65 раз в минуту, пульс достигает 130 ударов в минуту. Успокаивается же больная часов через 10. Есть ли у больной еще и другие явления, свидетельствующие о расстройстве нервной системы, кроме плохого сна, трудно сказать, потому что от перемены образа жизни они могут исчезать, хотя и могут еще появиться. Теперь же ни анестезий, ни параличей нет, то, что

она плохо слышит, должно быть отнесено к последствиям перенесенного ею тифа. Кроме того, у нашей больной постоянная одышка, число дыханий большею частью даже в спокойном состоянии от 30–40 раз. Во время же припадка и до 65. Не надо смешивать одышки – *dyspnoë* с удушьем – *asthma*. *Dyspnoë* есть постоянное явление, *asthma* же появляется только по временам. Бывает сильная одышка, напоминающая удушье, но постоянность же ее говорит против астмы. Впрочем, в иных случаях чрезвычайно трудно отличить одышку от астмы, потому что первая иногда до того усиливается, что переходит в последнюю, так что нельзя найти границы, где кончается первая и начинается вторая. Из всего вышесказанного следует, что у нашей больной постоянное явление частого дыхания (30–40 раз в минуту) есть *dyspnoë*, по временам наступающее учащение (60–65) – *asthma*. Лучше всего различать 3 рода астм: 1) *asthma laryngeale*, 2) *asthma bronchiale* и 3) *asthma cardiale*.

Asthma laryngeale свойственна преимущественно детскому возрасту, хотя может встречаться и у взрослых. Она более известна под именем *laryngismus stridulus*, и сущность ее заключается в спазме мышц, закрывающих гортанную щель. Самый характерный симптом ее – потеря голоса.

Asthma bronchiale, или респираторная, чрезвычайно известна, хотя чистые случаи встречаются редко. Больной, страдающий этого рода астмой, чувствует себя совершенно здоровым вне припадка, во время же его дыхание становится тяжелым и редким, слышимым издали, каждый вздох, видимо, достается больному с большим усилием, он вытягивает его, принужден сидеть, поддавшись всем своим корпусом вперед и опираясь руками в колени; лицо красно, иногда даже багрово-синее. Припадок продолжается час-два, и затем больной чувствует себя совершенно здоровым. Биение пульса во время припадка почти нормальное. Эта астма зависит от спазматического сокращения мышц, суживающих просвет бронхов, что подтверждается слышимыми издали сухими свистящими хрипами.

Asthma cardiale может быть как при здоровом, так и при больном сердце. При здоровом сердце сердечная астма проявляется при чрезмерном напряжении. Так, если, например, вбежать на третий этаж, то появляется сильная одышка, пульс достигает 130–180 ударов в минуту. Против этого вида астм помогает холод на сердце, эфир, вино. При болезнях же сердца *asthma cardiale* особенно часто появляется у стариков при ожирении и атероматозном процессе сердца. Люди, подверженные этой астме, страдают постоянной одышкой; предвестником припадка обыкновенно бывает чувство тошкы, *anxietas precordialis*, сам же припадок характеризуется частым и тяжелым дыханием и сильным учащением пульса (150 и более ударов в минуту), лицо обыкновенно бледно.

У нашей больной обыкновенно истерический припадок начинается тяжелым и частым дыханием (до 65 раз в минуту), пульс же остается нормальным, разве ударов на 10 больше обыкновенного, – это не чисто бронхиальная астма, там дыхание не учащено. Ее вернее назвать респираторной астмой типа истерического, но тот же припадок продолжается иногда, причем появляется учащение пульса до 130 в минуту, у нее кроме того болезнь, постоянное *dyspnoë*, и поэтому нужно тогда диагностировать кардиальную астму. Нельзя допустить, чтобы этот истерический припадок был у нее самостоятелен, потому что тогда бы он не повлек за собой учащение пульса. Что же до материальных расстройств в легком, наступающих с быстротой появления припадка и исчезающих бесследно после него, то они должны быть отнесены к истерии. Резюмируя все вышесказанное, мы должны диагностировать у нее отек нервного происхождения истерической больной с болезнью сердца, ничуть не считая его прямым следствием болезни сердца, постоянное *dyspnoë*, респираторную астму в зависимости от истерии и сердечную астму.

Prognosis нашей больной недурен. Если бы у нее припадки зависели от сердечной болезни, тогда бы ей жить

оставалось, может быть, полгода, но так как они нервного свойства, то она может прожить очень долго. Вне припадка ее положение очень порядочно: одышка, да и то нервная, поправить нервы, и одышка легче станет, а истерия – болезнь, которую можно вылечить, не говоря уже о том, что иногда она проходит сама собой. У нашей же больной она в слабой степени, она дается ей трудно потому, что у нее поражена грудь; если изменятся к лучшему условия жизни, припадков не будет, не будет также харкать кровью, легкое будет в хорошем состоянии, отсюда опять одышка была бы меньше; болезнь сердца, правда, вылечить нельзя, но у нее гипертрофия с чрезвычайно малым расстройством компенсации, с которым долго еще можно жить.

Терапия. Нервное расстройство больной особенно тяжело отражается на дыхании и кровообращении, и от него же в зависимости стоят бессонница и усиленная жажда. Больная поглощает много жидкости, которая если не выделяется *per anum*, то всасывается и должна выделяться мочой, что чрезвычайно тяжело ложится на малый круг кровообращения. Следовательно, терапия главным образом должна быть направлена против существующего нервного расстройства – истерии, потому что, если бы удалить ее, осталась бы одна болезнь сердца, а так как у нашей больной компенсация не сильно расстроена, то больная могла бы еще очень долго жить.

Устранение нервного расстройства в данном случае чрезвычайно трудно, потому что требует изменений условий в образе жизни больной. Таким больным всегда следует советовать уезжать на юг, потому что им следует пользоваться свежим воздухом и делать движения, в нашем же климате пользоваться воздухом представляет то неудобство, что влечет за собой необходимость тепло одеваться, так что больную придется обременять платом, причем движения на воздухе для нее будут затруднены, кроме того, при нашем климате она гораздо более рискует простудиться. Если же уехать на юг для больной представляется невозможным, то бесспорно хорошее помещение, удаление тяжелых нравственных влияний, спокойствие, пользование воздухом часа 2–3 ежедневно будут способствовать и у нас исцелению истерии. Одни же фармацевтические средства без пользования воздухом не принесут никакой пользы. Хотя клиника не отвечает всем вышесказанным условиям, тем не менее больная и здесь чувствует себя гораздо легче: дома у нее в последнее время было на неделе два припадка и оба в сильной степени, здесь же почти за двухмесячный срок их было всего четыре, из которых один только был силен. При нервных болезнях помимо холодной воды, которая здесь непригодна в виду возможности простудить больную, и железа, которое не переносится при болезнях сердца, так как повышает давление крови, употребляются *Argentum nitricum*, *Arsenicum* и *Bromum* – от них можно ждать некоторой пользы, но только временной, потому что если вредные влияния будут действовать, то лекарства вскоре перестанут помогать.

Бром. От него можно ожидать небольшой пользы, он дается при нервных расстройствах без материальных изменений, реже при страданиях с материальными изменениями. Лучшее средство против бессонницы, зависящей от нервного расстройства, уничтожая бессонницу, он тем самым хорошо влияет на нервную систему, не помогает в этих случаях только весьма редко. При бессоннице же, не происходящей от нервного страдания, а стоящей в зависимости от других причин, например, от боли при плеврите, или если она является у человека, привыкшего к спиртным напиткам и вдруг оставившего их употребление, бром не приносит никакой пользы, точно так же и при нервных расстройствах, не сопровождающихся бессонницей. Из периферических нервных расстройств бром помогает при расстройствах в половой сфере: у женщин при дисменорее и при всякой путанице в регулах, например, когда они запаздывают, ходят с болью в стороне матки или вдруг

останавливаются от случайной причины; у мужчин – при чрезмерной похотливости, связанной со слабостью половых органов, когда замечаются частые истощающие поллюции, при чем сон может быть и в хорошем состоянии. Бром обычно прописывается в виде бромистого калия.

Rp.: Kalii bromati ʒj – ʒij

Aq. distil. ʒvj

[M.]D.S. от 10 до 20–60 гран на прием. Если бромистый калий не переносится хорошо желудком, то его можно прописать в бульоне, в пище, потому что при больших дозах он иногда производит понос. Его назначают обыкновенно на ночь, людям же с хорошим желудком, долго не спавшим, можно назначить до ʒj и даже до ʒij, дробя этот прием на 3 или 4 раза, через каждый час. От бромистого калия регулы бывают обыкновенно чрезвычайно обильны, поэтому при первых признаках их появления употребление его следует оставить; если же регулы, показавшись, снова стихают, нужно дать 1 или 2 ложки.

Нитрат серебра назначается главным образом при функциональных расстройствах нервной системы, при кардиалгии и при нервных болезнях с материальными изменениями – *tabes dorsalis*, *sclerosis cerebrospinalis multiplex* и в тех нервных болезнях, где преобладает слабость (неврастения). *Argentum nitricum* прописывается обыкновенно в виде пилюль:

Rp.: Argent. nitric. gr j

succi liquirit. q.s. ut f. pil. №20

D.S. Принимать 2 пилюли в день.

Дозу увеличивают, редко доходя до ¼ грана. При болезнях же центрального происхождения доза увеличивается до 1 грана в день.

Мышьяк дается при невралгиях с упадком питания, за исключением кардиалгий. Так как он легко расстраивает желудок, прописывается в виде *Solutio arsenicalis Fowleri* от 1–4 капель в день.

Для лечения болезней сердца мы обладаем следующими средствами.

Digitalis. Опыт показал, что индикацией к употреблению наперстянки при болезнях сердца служат частота и неправильность пульса, так что если пульс 80, то он эффекта особенного не производит, наоборот, если пульс 110, 120, больной весь опух, отек ног, живота, он задыхается, склянка *digitalis* производит поразительный эффект. Противопоказанием к употреблению составляет частота пульса, зависящая не от болезни сердца, а от других причин, например, лихорадки; при умеренной частоте, впрочем, в подобных случаях еще можно дать его, при значительной же он производит коллапс. *Digitalis* прописывается в виде *digitalinum*, но действие его слишком сильно, как *tinctura digitalis et aqua laurocerasi aa* и как *pulvis digitalis*. Но лучшая форма – это *infusum*, назначается обыкновенно с малых доз (gr ʒj на ʒvj), потому что это единственное верное средство при болезнях сердца, так что необходимо с ним обращаться осторожно, а то больной может к нему привы-

кнуть, и оно не будет производить своего обычного действия, обыкновенный же прием 10 гран на двое суток.

Rp.: Inf. Herbae digitalis gr x parat in ʒvj

M.D.S. Через 2 часа по столовой ложке.

К этому можно прибавить *Sirupi rubi idaei ʒβ*. При очень слабом желудке наперстянка иногда производит рвоту, реже послабление.

К средствам, возбуждающим сердечную деятельность, принадлежат вино, эфир, валериана, арника, камфора, мускус. Мускус и камфора даются при тифе и при общей слабости.

Вино и эфир назначаются при нервной слабости сердца, что дать из этих двух средств, зависит от индивидуальности, если больной привычен к вину, то – вино, в противном же случае – эфирную валериану, главной индикацией к ней служат слабость пульса и плохое наполнение артерий. Хинин также действует на сердце, понижая частоту пульса. *Kalium bromatum*, *Argentum nitricum* и *Arsenicum* действуют на него отдаленным путем через нервную систему.

Если индикации выражены не так ясно, например, бывает, что пульс одновременно и част, и слаб, тогда дается и *digitalis*, и валериана или вино. Вообще:

- при частом и неправильном пульсе дается *digitalis*;
- при неправильном и частом пульсе, не зависящем от болезни сердца, не дается *digitalis*;
- при слабом пульсе дается валериана;
- при слабом и частом – дается *digitalis* и *valeriana*.

Терапия данного случая. Терапия была сложная: при поступлении в клинику пульс у больной был 112, слабый, мочи 100 см³ и индикация явная – частый и слабый пульс, левый желудочек плохо наполнен, потому что кровь при систоле вследствие недостаточности *valvulae mitralis* отливает обратно в предсердие, отсюда плохое наполнение аорты и артерий и малое количество мочи, – больной было назначено *digitalis gr ʒj – ʒvj*, потому что она его прежде не принимала, и *tinctura Valerianae aetherea*. После двух склянок *digitalis* пульс 70, мочи 1500 см³. Ввиду истеричности, плохого сна и запоздания менструаций – бромистый калий. Сон поправился, может спать 6–9 часов, не принимая несколько дней брома, число и интенсивность припадков значительно уменьшились. Терапия во время припадков, который повлек за собой холод конечностей, состояла в согревании тела вином, на икры были поставлены два горчичника. Средством более сильным, состоящим в том, чтобы больная опустила ноги в воду, в которой была разболтана горчица (сосуд этот следует держать закрытым, чтобы больной не дышал этим воздухом), больная не могла пользоваться, так как не могла сидеть. Кроме того, ей были даны внутрь бромистый калий и *tinctura Valerianae aetherea*.

Дальнейшее лечение больной, кроме предписанной гигиены, будет состоять из наперстянки, эфирно-валериановой настойки и бромистого калия по мере надобности. Против истерии – *Argentum nitricum* ввиду наклонности больной к запору. В данном случае нет прямых показаний ни для ляписа, ни для мышьяка.

Примечание.

Печатается по рукописи 1884 года (стр. 23–51). Озаглавлено «*Affectio ostii venosi sinistri*».

Solutio arsenicalis Fowleri – Фуллеров раствор (*Liquor arsenicalis Fowleri*) – 1% водный раствор арсенита калия ($KAsO_2$), предложен в 1786 году английским врачом Томасом Фуллером в качестве общеукрепляющего и тонизирующего средства.

Aqua laurocerasi – лавровишневая вода, получаемая перегонкой свежих листьев Лавровишни лекарственной (*Prunus laurocerasus*) с водой, использовалась как успокаивающее и обезболивающее средство.

Sirupus rubi idaei – малиновый сироп.

Случай 14

Больной поступил в клинику, жалуясь на одышку, сердцебиение, кашель и боль под ложечкой.

Status praesens. Больному 40 лет, официант, 10 лет как оставил военную службу и живет в Москве, в сыром и холодном помещении, стол хорош, пьет много чая, прежде был *abusus spirituosum*, образ жизни чрезвычайно непра-

вильный. Органы пищеварения. Язык влажен, во рту сохнет, пьет мало, аппетит плох, тошнота, изжога, отрыжка, изредка рвота содержимым желудка, не вызываемая кашлем. [У кашляющих при рвоте необходимо спрашивать, чем рвота, – это особенно важно, например, при *phthisis*]. После еды у больного появляется тяжесть и боль под ложечкой и левым ребром, которая держится часа 2–3, кроме того,

он чувствует боль, начинающуюся под пупком и идущую к паху, но не достигающую его. Живот вздут и урчит, после послабления или отрыжки тяжесть и урчание уменьшаются. С месяц у больного запоры, кровь низом не шла. Мочи мало (700–800 см³), цвета оранжево-желтого, насыщенная, частью слизью, частью мочекислыми солями. Печень увеличена, прощупывается и чувствительна. Селезенка нормальна. *Органы дыхания и кровообращения.* В грудной стенке болей нет, голос прерывистый. Больной подвержен насморку, дышит часто (40 раз в минуту) и тяжело, кашляет, мокроту выводит с трудом, ее мало ($\frac{1}{4}$ плевательницы), она отчасти схожа с мокротой при пневмонии, хотя ее больше и она жиже, кроме того, она пенится, в ней нет форменных элементов, встречаются же клейкие массы, слизь, муцин, жилки крови и кровяной пигмент. Сердцебиение бывает только при поднятии тяжестей, ходьбе и душевных волнениях. Температура в первый раз повышена, 37,6°C. *Нервная система.* Головокружения бывают при поднятии тяжестей. Сон плох. Боли в пояснице. Руки болят в сочленениях при перемене погоды. Зрение вдаль лучше, при свете нехорошо читает. Против ветра глаза слезятся.

Объективное исследование. Форма груди эмфизематозная, напоминает собой вдыхание. Область глухого звука печени увеличена. Перкуссия легких, как спереди, так и сзади, дает отрицательные результаты. При выслушивании же слышим влажные хрипы в нижних отрезках обоих легких сзади, спереди же хрипов не слышно. Дыхательные шумы слабее нормального. Толчок сердца явно виден, прощупывается на три поперечных пальца ниже нормального и отклонен влево за мамиллярную линию пальца на два. При ощупывании слышно *fremissement cataire*. Глухой звук при выстукивании на большем протяжении: на грудине звук получается глухой, который распространяется и за грудину правее на один палец, налево же на два пальца в поперечнике и идет вниз до толчка. У верхушки сердца прослушивается два шума, иногда же слышится диастолический тон. У основания же, в месте выслушивания аорты, резче же всего у легочных артерий, слышится два шума. В сонных артериях слышен шум, тона же нет. Наполнение артерий хорошее, пульс прыгающий. Пульс лучевой артерии на правой стороне сильнее, чем на левой.

Anamnesis. 15 лет тому назад промочил ноги, отчего заболели голеностопные сочленения, они были красны, болезненны и опухли, вверх же расстройство не поднималось. Был, значит, острый, а не эмигрирующий ревматизм. 4 года назад у больного впервые появилась одышка, 2 года как страдает сердцебиением. В середине нынешнего лета упал с лестницы, после чего сердцебиение и одышка усилились, поднялся кашель с мокротой и, $1\frac{1}{2}$ недели тому назад, с кровью. Гастритические явления года 4 как усилились, до февраля прошлого года злоупотреблял спиртными напитками, 3 месяца после этого ничего не пил, затем до сентября пил холодное пиво, с сентября же вовсе перестал пить. Все лето страдал поносами, с сентября же – запорами. С лета больной сильно похудел.

Diagnosis. Боль и тяжесть под ложечкой до и после еды, плохой аппетит, отрыжка, изжога, тошнота и запоры указывают на несомненный катар желудка. Нажил себе больной этот катар от тяжелой, хлопотливой жизни, он официант, ведет уже по своему роду занятия чрезвычайно неправильный образ жизни, пивал водку, в последнее время – холодное пиво, кроме того, у него болезнь сердца. Боль, идущая к паху, должна быть отнесена к поражению почки, такая боль бывает, если в почке находится песок или при смещении почек, но ввиду качества мочи это должно быть отнесено к подагрическим явлениям. Характеристическим признаком подагры считаются приступы – жгучая, сверлящая боль в суставах между плюсневой костью и первой фалангой большого пальца. У нашего больного палец не болит, зато ему присущ другой характеристический признак подагры – моча с мочекислыми отстоями. При подагре не

только в теле почки в виде песка, но и в мелких суставах, особенно в суставах ноги и руки, около хрящей, например, в ушных хрящах, встречаются отложения из кристаллизированных мочекислых солей. Подагра всегда сопровождается катаром желудка. Печень чувствительна и выходит из-под края ребер. Это может зависеть от двух причин: или от гиперемии – венозного застоя – как следствия болезни сердца, или от цирроза печени, могущего явиться в силу *abusus'a*. Каким из двух страданий поражена печень, узнать нельзя; при циррозе увеличена обыкновенно селезенка, бывает асцит, у нашего больного этого нет, но цирроз начинается в большинстве случаев с катаров и поносов, а это было у нашего больного, значит, цирроз можно считать вероятным, гиперемия же у него несомненная. Грудь нашего больного на первый взгляд кажется чрезвычайно высокой, но вид мощи ей отчасти придает эмфизема. В этом легко убедиться, заставляя больного делать дыхательные движения, причем у него замечается незначительная разница в изменении грудной клетки, кроме того, дыхательные шумы слышны слабее нормального. Органы, дающие глухой звук при перкуссии, дают его при эмфиземе на меньшем пространстве, то же обстоятельство, что этого в данном случае не замечается, объясняется увеличением этих органов: печень и сердце у нашего больного увеличены. Больной дышит часто и тяжело. голос прерывист, кашляет, выводит характеристичную отечную мокроту – все это заставляет предположить у него отек легких; эту диагностику подтверждает и объективное исследование: при аускультации в нижних отрезках обоих легких слышны сзади обильные влажные хрипы, спереди же хрипов нет. Место хрипов составляет главный диагностический признак. Если бы хрипы слышались в верхнем отрезке, то это указывало бы на верхушечный процесс, в среднем отрезке – бронхиальный катар, в нижнем отрезке – отек легких, в среднем и нижнем отрезках – бронхиальный катар плюс *oedema pulmonum*. Поэтому уже по одному месту хрипов следует исключить бронхиальный катар; нельзя также допустить возможность двухсторонней пневмонии, потому что при ней больной сильнее повышает температуру, а у нашего больного только 37,6°C. Кроме того, при перкуссии легких получается ясный звук. С большой вероятностью, ввиду незначительного повышения температуры и того обстоятельства, что в мокроте встречается кровь, можно допустить существование незначительного геморрагического инфаркта наряду с несомненным отеком легких. Геморрагический инфаркт бывает часто при застоях в малом круге кровообращения, при болезнях левого венозного отверстия и аорты; происходит он от разрыва сосудов, причем кровь изливается в паренхиму легких, образуется тромб, вокруг же него – воспалительный процесс. Значительный инфаркт дает глухой звук, у нашего больного тщательная перкуссия ничего не обнаруживает, так что в силу вышесказанных причин можно допустить существование только незначительного инфаркта. Болезни легочной плевры в силу отсутствия глухого звука и трения ее должны быть исключены.

Увеличение области глухого звука сердца влево за мамиллярную линию и вправо за грудину не говорит в данном случае за экссудат перикарда, так как здесь толчок усилен, а не ослаблен, и шумы прослушиваются не слабо, а сильно, но зависит оно от гипертрофии правого и левого желудочков. Под гипертрофией понимают утолщение стенок и увеличение объема полости желудочка, под расширением же – увеличение объема полости и утончение, атрофию стенок. У нашего больного – гипертрофия, потому что расстройство компенсации у него незначительно, оно ограничивается только малым кругом, и только увеличение печени указывает на начинающееся расстройство в большом круге. От чего же зависит здесь гипертрофия? Толчок сердца усилен, у всех четырех отверстий слышатся два шума – систолический и диастолический, у верхушки

только иногда слышен слабый первый тон, шумы резко слышны у основания, но сильнее всего – в месте выслушивания легочных артерий. Чтобы убедиться, зависит ли этот последний шум от поражения легочного ствола или от аорты, следует выслушать сонные артерии; в данном случае в них тона нет и слышен шум, что составляет верный диагностический признак и указывает на поражение полулунных заслонок аорты. Гипертрофия левого желудочка зависит, следовательно, от того, что во время диастолы он наполняется кровью не только со стороны предсердия, но и со стороны аорты, вследствие чего объем желудочка увеличивается. Откуда же происходят систолические шумы? При стенозе аорты прослушиваются систолические шумы, но этого в данном случае допустить нельзя, так как при стенозе шумы чрезвычайно слабы, и артерии также слабого наполнения, у нас же наоборот; а зависит это здесь от изменений в полулунных заслонках аорты: они жестки, торчат, как хрястики, и не только не закрывают отверстия, но и мешают прохождению крови. Кроме того, в данном случае это может зависеть и от других причин: во-первых, от того, что масса крови, находящаяся в левом желудочке, растягивает венозное кольцо и тем самым образует относительную двустворчатых заслонок и, во-вторых, что процесс эндокардита мог распространиться из аорты на *valvulae mitralis*, что неминуемо должно было повлечь за собой шум с первым временем. В силу же накопления в правом желудочке и затруднения кровообращения в малом круге кольцо прикрепления *valvulae tricuspidalis* может увеличиваться, створки не будут вполне закрывать отверстие, произойдет относительная недостаточность трехстворки, следствием чего являются шум с первым временем и гипертрофия правого желудочка. У больного прыгающий пульс, что также характерно для поражения клапанов аорты, он производит впечатление щелчка, что зависит от отхлывания крови обратно к сердцу. Разница в пульсе лучевой артерии правой и левой руки иногда зависит от того, что ветвь лучевой артерии отходит на тыльную поверхность, но этого в данном случае нет; нет и аномалии выше ее, в чем можно убедиться, идя к центру и выслушивая биение подключичных артерий на правой и на левой стороне; вряд ли это зависит и от атероматозного процесса артерии, где поражается *intima* и вследствие этого биение пульса ощущается слабее; здесь – это следствие бывшего перелома этой руки. Причину болезни сердца нужно искать в ревматизме. Нервная система больного в недурном состоянии, головные боли, проходящие от сна, должны быть признаны за мигрень, боли в пояснице зависят от известного состояния мышц и нервов – неврита и миозита, в сущности это воспаление соединительной ткани, одевающей мышцу и нерв, – неврит-леммы, поэтому вернее называть это состояние «перимиозит» и «периневрит». Питание больного упало.

Прогностика серьезна, потому что кроме расстройства в малом круге кровообращения увеличение печени указывает на начинающееся расстройство в большом.

Терапия. Против катара желудка была прописана диета: куриный суп, причем не позволялось больному съесть много за один раз, чтобы не вызвать чувства тяжести в желудке, по две ложки портвейна и чай; против запора ставились клистиры. Для уменьшения отека легких больному была поставлена мушка под левую лопатку величиной в 1½ игральной карты, так как отхаркивающие не действовали бы, потому что хрипы находятся в нижних отрезках легких, мушка же хорошо действует на внутренние органы. Бывает, что и отек становится меньше, но в данном случае мушка не оказала действия, и поэтому прибегли к кровопусканию.

Кровопускание. Нет времени, где не пускали бы крови, особенно же злоупотреблял этим Бруссе, современник Лаэннека, он всюду видел воспаление и гиперемии и пускал кровь, даже при тифе, вообще французские врачи того времени советовали повторить кровопускание «*супр* *sur*

супр», как говорили они; итальянцы и до сих пор пускают кровь, и там это оказывает менее вредное влияние, потому что, бесспорно, климат и раса имеют при этом большое значение. Но увлечение кровопусканием достигло в конце такой силы, что его употребляли почти что везде и, понятно, приносили этим только вред. Мудров в конце своей карьеры также увлекся этим и носил даже перстень в виде пиявки, на котором было написано «*Nil utilius creavit*» [Ничто не создано более полезным, лат.]. Затем воспоследовала реакция. Дитль, ученик школы Рокитанского, нигилист в терапии, видел преступление в кровопускании, он говорил, что пускающих кровь надо отдавать в руки правосудия. Но и та, и другая стороны грешат против истины. Например, Дитль, как возражение против кровопускания, говорит, что кровопусканием болезнь излечить нельзя, после него остается малокровие, больной же без этого плохо ест. Но эти возражения не вполне справедливы, например, в данном случае, взявши у нашего больного 10 унций [около 300 мл] крови, мы получили следующие результаты: печень перестала быть болезненной, что отразилось и на желудке, который стал лучше переваривать, не говоря уже о том, что отек, уменьшившись, значительно облегчил дыхание больному и улучшил его сон, и все это, несомненно, значительно повлияет на благоприятное течение болезни. Кровь вообще следует пускать только в тех случаях, когда нельзя отделаться более дешевыми для организма средствами. У пьяниц и людей истощенных кровопускание противопоказуется. Главным образом пускают кровь при отеках легких, но не всегда: иногда это спасительное средство, иногда же оно убивает. Например, случай гепатизации одного легкого, кровь отливает к другому, оно отекает, больному трудно дышать, масса хрипов, больной крепкого сложения, его не лихорадит – здесь прилив крови, кровопускание в данном случае принесет громадную пользу. Другое дело, если вы имеете перед собой пневмоника на 8, 9 или 10-й день болезни, пневмония не разрешается, легкое отекает, температура 40°C, пульс слаб – при таких обстоятельствах пустить кровь значило бы рисковать убить больного, произошел бы коллапс, вернее же всего обморок во время кровопускания. Понятно также, что при отеках нервного происхождения, как это было, например, с нашей больной, страдающей *affectio ostii venosi sinistri* [случай 13], кровопускание неуместно. С успехом вообще делают кровопускание в тех случаях, когда мушка и сенега стали бессильны, отек легких грозит подняться и задушить больного. Такие отеки бывают либо при болезнях сердца, либо при воспалении легкого, при отеках, бывающих при последней болезни, пускают кровь в начале заболевания, когда больной еще не ослаблен. Пускают здесь кровь не против самой болезни, а против опасного симптома, потому что сама пневмония проходит благоприятно и без кровопускания, умирают от нее только пьяницы, люди истощенные и принявшие за лечение в конце болезни, а для таких больных кровопускание считается противопоказанным. В силу всего вышесказанного ясно, что в данном случае и спорить нельзя было о необходимости и о выгоде кровопускания. Перечисленные случаи, впрочем, не составляют единственной сферы, где можно пускать кровь. Что до вопроса о повторных кровопусканиях, так как подобные состояния при болезнях сердца могут повторяться, то бесспорно, что пускать кровь нельзя часто, но у людей крепких, когда грозит опасность от отека, и если пищеварение сносно, незначительные кровопускания можно делать раз, даже два раза в год без всякого ущерба для здоровья больного. Кровь обыкновенно берется из *v. basilica*, для опорожнения же печени приставляют обыкновенно пиявки к заднему проходу близ копчиковой кости, то есть опорожняют воротную вену через *v. haemorrhoidalis*.

Digitalis давали больному сначала малый прием 8 гран на – *ʒvj*, потому что его тошнило. Тошнота не составляет еще противопоказания, да притом после кровопускания он

стал хорошо переносить и большой прием (10, 12 и 14 гран на 3vj), редко, впрочем, следует давать больше 14 гран, уже было плохо, если приходится давать 20 гран на двое суток, потому что прием 10 гран pro die может вызвать рвоту, желудок испортится, придется ждать его поправления и, кроме того, огромный прием может вызвать коллапс и даже асистолию; давая же небольшие приемы, не расстраивают желудка, digitalis скорее всасывается, ему же свойственно кумулятивное действие, то есть, когда вы даете второй прием, действует еще первый и т.д. С этим средством вообще нужно обращаться осторожно, потому что оно единственное, которое бесспорно помогает при болезнях сердца, и чем чаще давать digitalis, тем более больной будет привыкать к лекарству, и оно будет оказывать меньшее действие. Бывают, впрочем, случаи, что больной найдет свой прием так, что часто один такой прием облегчает больного на целый месяц. В данном случае с чрезвычайной ясностью выступи-

ет действие digitalis: пульс реже, мочи больше, печень менее чувствительна, дышать легче, сон в силу этого поправился. После того, как больной почувствовал значительное облегчение от digitalis, ему ввиду подагрических припадков была назначена щелочь. При болезнях кровообращения не следует давать минеральных вод в большом количестве, поэтому ему была назначена вода Виши-Целестин, содержащая в себе углекислую соду и поваренную соль в большом количестве, так что ее можно вводить в небольшом количестве и достигнуть тех же результатов, как, например, при эмской воде, которую пришлось бы давать в 3 раза больше. Ему было назначено по ¼ стакана 2 раза в день, температура 18–20°R. Ввиду болезни сердца его катар желудка нельзя лечить минеральными водами; лучшее средство – гигиена. Nervina здесь неуместны – больной не жалуется на расстройства нервной системы, спит хорошо, следовательно, бром не подходит, точно так же Argentum nitricum и Arsenicum.

Примечание.

Печатается по рукописи 1884 года (с. 88–105). Озаглавлено «Insuffitientia valvularum aortae».

Франсуа Жозеф Виктор Бруссе (1772–1838) – профессор, член Французской академии наук (с 1832 года).

Рене Теофиль Геоинт Лазннек (1781–1826) – французский врач и анатом, изобретатель аускультации.

Матвей Яковлевич Мудров (1776–1831) – выдающийся врач, профессор Московского университета, основатель русской клинической медицины.

Юзеф Дитль (1804–1878) – австрийский и польский врач, профессор, ректор Ягеллонского университета. Основатель Новой венской школы медицины. Согласно его учению, рациональный подход к терапии заключается в том, что врач не должен препятствовать природе исцелять больного.

Карл фон Рокитанский (1804–1878) – австрийский патологоанатом, профессор, ректор Венского университета. Основатель первой в Европе самостоятельной кафедры патологической анатомии. Его фундаментальное «Руководство по патологической анатомии», в основу которого положены результаты более 20 000 аутопсий, было переведено в том числе и на русский язык (1844–1850 гг.).

Болезни почек

Случай 15

Больная 25 лет, жалуется на головную боль и слабость.

Status praesens. Зимой и лето [проводит] в Москве. Квартира на втором этаже, сырая и холодная. Не купается, баня 1 раз в неделю (жаркая). Не потлива (с тех пор, как заболела), прежде была потлива. Малярией не страдала. Не курит. Чай (4 стакана) – горячий. Кофе, водки не употребляет. 5 лет замужем. 3 беременности благополучны. Работы много. Год назад болели почки. До половины сентября 1885 года была здорова. Значительно спустя после вторых родов [стало отделяться] мало мочи, опухла. После ванн поправилась. 3 месяца назад родила, до родов была вполне здорова. В последней беременности ноги опухали, в двух первых – нет. С 1 декабря появился озноб, с 4 декабря сухость во рту, 10 декабря после бани прозябла, с 11-го меньше мочи, стал увеличиваться отек. Лечение в клинике. [С] 18 января принимала [по] 25 [эфирно-валериановых] капель 4 раза в день, чая 2 стакана (не очень жидкого), кофе – нет, ½ стакана Виши и 1½ стакана простой воды (мало пьет, хочет больше, но ей не дают), 2 стакана бульона, ½ хлеба, ½ фунта мяса.

Органы пищеварения и мочеполовые органы. Тяжесть в животе. Изжога, болей под ложечкой нет. Рвот не было во всю болезнь. Genitalia – норма. Матка здорова. Мочи 800–900 см³, кровяниста, мутна, темна, с огромным количеством белка, цилиндров, есть цилиндры, свойственные нашей болезни, – зернистые и из эпителия. NB! Гиалиновые цилиндры свойственны хроническому процессу; застой, цирроз – тут их нет. Живот вздут, в нем флюктуация, болезненность при давлении на живот в области почек. Органы дыхания и кровообращения. Первый тон не силен, второй очень силен – хороший знак. Толчок слаб. С тех пор, как стала пухнуть, на спине трудно лежать – дышать трудно. Полоса ясного звука под нижним углом лопатки меньше, чем в норме. Отек ног, правая нога чуть-чуть полнее. Перестала потеть. Температура понижена. Нервная система. Сон 3–4 часа. Бывали головокружения (в начале этой болезни, и лицо бледнело при этом). Болит голова сегодня, голова болела и когда была

здорова, как придется, и не при регулах, без тошноты. Болея левая половина головы, 1 глаз чувствителен к свету – эти два обстоятельства говорят за мигрень, ибо бывали и до болезни. Ноги теперь не болят, а в начале болезни болели. Вдруг прекратила кормление. Грудь очень опала.

Сегодня надо дать слабительное. Даю каломель при остром нефрите, если больной лихорадит. Аутохтонное отравление – показание для слабительных, если есть слабость, то подкожные инъекции. На низ ¼ стакана, после 1 ложки касторового масла 3 раза жидко прослабило, после чего была ослаблена, кружилась голова, через 1–2 часа справилась. NB! После слабительных и кишки опорожнены, и пульс слабее.

Распознавание. Желудочных болей нет. Рвота – от головной боли. За эту болезнь крепит (жесткие испражнения). Печень и селезенка нормальны. Запор не относится к болезни кишечника. Диафрагма стоит не очень высоко. По правой стороне ясный звук почти норма. Если диафрагма заметно поднимается, то границы грудных органов не ясны. У нашей больной резкий переход – отсюда подъем диафрагмы невелик. Задние границы легких не нормальны. Полоса между углом лопатки и нижними ребрами уже. Почему? Транссудат в плевре. Дыхательный шум здесь слаб, хрипов нет. Он везде, где больной страдает отеками, часто этим объясняется одышка. NB! Транссудат не экссудат, тогда был бы плеврит (односторонний). Глухой звук [сердечной тупости] распространяется вправо, толчок на сосковой линии. Отчего? Увеличено сердце или жидкость в полости перикарда? Едва ли последнее, такого большого количества при наших данных быть не может. Отек всего тела, преимущественно подкожного слоя. Нервная система плоха, не спит, эпилептические припадки. Пузырь в порядке, мочится свободно. Малая чувствительность со стороны правой почки (жалоб нет, от давления). Моча показывает, что почки болят. Острый нефрит может повторяться. Был повод признать острый нефрит, во второй раз случившийся. Хронический паренхиматозный нефрит тоже можно признать: мочи мало, белка

много, цилиндров тоже. В большой жирной почке нет крови. Уремия может быть при всех нефритах. На основании сердца опрометчиво признать острый нефрит, ибо увеличена масса сердца (все равно, что увеличено, полость или мышца) и утверждать ничего нельзя, если пульс был силен, то и мышца увеличится. Может быть гипертрофирована мышца, а пульс слаб, и больные при такой гипертрофии могут умереть от расстройства компенсации. Из слабости пульса судить о том, что мышца тонка, опрометчиво, ибо вечером пульс слаб, а сегодня пульс посильнее – надежда! Острый нефрит может пройти, хронический – смерть (при всех условиях). Отчего сердце изменено? От почек? Тогда нефрит хронический. От атероматоза? Нет его у нас. От беременности? Это относится к левому желудочку, а у нашей больной тупой звук направо. Идиопатическая гипертрофия? Может быть. Отчего последняя? Боллингер относит к пиву (наблюдения в Мюнхене), телесная деятельность. Захарьин думает, что у нашей больной от болезни почек. Всякая долго продолжающаяся хроническая болезнь почек вызывает гипертрофию. Некоторые полагают, что 6 недель достаточно, чтобы от болезни почек увеличилось сердце. Итак, у нашей больной хроническое страдание, [которое] началось 1½ года назад, а может быть, и раньше. Какое страдание? Теперь отмечают острый, хронический (паренхиматозный, интерстициальный, амилоидный) нефрит и мн[огочисленные] переходные формы. Голова болит у нефритика хронического, уремические припадки говорят за хронический нефрит (при остром – уремия крайне редкое явление). Запор располагается к припадкам.

Лечение уремии такое, каково при всех болезнях, которые не умеем [лечить] (тиф и пр.): пройти по всем функциям. Против самих припадков хлороформ (теперь оставлен), хлоралгидрат, примочки на голову. Хлоралгидрат действует специфически против судорог. Лицо красно, может случиться и апоплексический удар (у полнокровных), а потому было предложено кровопускание (2 пиявки к носу). Захарьин часто употребляет пиявки. При тифе – обычная терапия, превосходящее значение и на пульс хорошо действует (путем нервов). Далее подключают впрыскивания, арника, валериана.

Прибавилось количество мочи, моча просветляется. Откуда столько мочи? Больная мало пила, ее слабило, рвало. Надо смотреть, не уменьшились ли отеки, – это и есть. Дыхание 22 (прежде 28) указывает на то, что транссудат в плевре уменьшается, и полоса ясного звука под лопатками стала шире. В моче те же тельца и цилиндры. Пульс реже. На зрение не жалуется. Увеличение [количества] мочи указывает, что острый нефрит проходит (при последнем иногда вовсе не бывает мочи). Уремия – сложный процесс, на который влияют многие факторы. Если отеки быстро исчезают, наступают уремические явления. Иногда [судорожные] припадки выдерживают сутки, и больные не умирают. NB! Кровь следует беречь, ибо ее и так много теряется через почки (белок).

Беспокойная ночь, бред, отсутствие аппетита, все органы в порядке. Как быть? Это тоже уремические явления. Что делать? За почки следует драться. Для этого (будет ли острый, хронический [нефрит] или обострение) средство одно: теплые (начиная с 28°[R]) и даже горячие ванны. NB! При остром нефрите с лихорадкой прежде всего «даю» взрослым каломель. От ванны [количество] мочи увеличивается, а белок уменьшается. Теория действия – антагонизм между кожей и почками. Перед ванной можно дать [эфирно-валериановые] «капли» для пульса.

5 дней назад первая ванна, далее ежедневно в 30°[R] минут по 15–20. «Капли» перед ванной, головокружения не чувствуется, мало потеет. После испражнения голова свежее. Терапии собственно нет. Диета 3 стакана жидкого чая, 2 стакана молока, 1 стакан воды (итого 6 стаканов), 1 стакан бульона, ¼ курицы, белый хлеб, 2 яйца, и аппетит не утоляется, еще бы хлеба хотелось. Больная лежит, почти

не ходит, язык не сохнет, желудок в порядке, печень и селезенка тоже. На низ каждый день, сравнительно с едой достаточно и правильно. Менструации еще не было (2 недели спустя после [окончания] кормления). Сторона почек (через живот) болезненна. Живот спал. Мочи 1300–1800–1400–1600–3000–3500 см³. Параллельно этому моча светлеет, белок уменьшается, цилиндров нет. Дыхание 20, спокойное, кашля нет, грудь не болит. Пульс 62–70, правильный, среднего наполнения. Пульс слабый, толчок сильный. Температура ниже 37°С. Головокружения нет, голова слаба, но не болит. На уремию и намеков нет. Следы отека только на пояснице около ягодиц (от лежания). Полоса между тупым звуком и нижним углом лопатки – ладонь. У нашей больной едва можно было положить два пальца, теперь норма. На живот положено тепло. Давление ниже нижнего угла ребер прямо вниз (на почки) болезненно. Больная слаба, но весьма мало потлива, несмотря на ванны (30°[R]). Огромное количество мочи зависит также и от этой причины.

Может быть, болезнь сердца влечет за собой болезнь почек, может быть, наоборот. Здесь вернее последнее, ибо в сердце нет таких страданий (пороков), которые влекли бы [за собой] страдания почек. У нашей больной была анасарка. Бывает белок в моче от застоя, но у нашей больной сердце нормально, а белок – специальный, почечный. У нее нет ни пороков клапанов, ни болезней сосудов и миокардита нет. Если есть страдание сердца, то последующее от почек.

Прогноз плохой. Неизлечима, но может долго прожить (до 10 лет).

Терапия. Горячие ванны вести до тех пор, пока белок не исчезнет. На полное исчезновение рассчитывать нельзя, но надеяться на доведение до минимума можно. Ванны располагают к простуде. Потом – защита кожи: фланелевые куртки и кальсоны (зимой). По временам раздражение кожи – растирания (1 столовая ложка соли на стакан воды). Избегать раздражающей пищи и дальше. Этим больным нельзя давать мясную пищу, белок в особенности, – эта терапия несостоятельна. Делали опыты над яйцами – белка в моче не оказалось. Молоко – обыкновенная пища в этих случаях, вместо питья. Вода, чай мало питательны. Фармация ничего не может дать, хотя в предложениях нет недостатка. Следует поддерживать правильную функцию сердца. Всего чаще дают танин и железо. Захарьин неохотно дает танин (производит запор), не рискует потерей аппетита ради танина. Он охотнее дает железо.

Rp.: Ferri Hydrogenio reducti gr jj

D.S. 2 раза в день во время еды. Во время регул не давать!

Приемы небольшие, при хлорозе доза больше.

Острое воспаление почек. Прежде считалось един[ой] форм[ой]. Может произойти после родов (находится в связи с пуэрперальным периодом), после скарлатины. Боль, мало мочи, лихорадка. Клиницисты понимают одну форму, но вызванную разными причинами. Анатомопатологическая картина различна: 1) гломерулонефрит – поражение клубочков; 2) когда поражены другие части; 3) гнойн[ый]; 4) септич[еская] форм[a] – огромные промежутки между мочевыми каналами выполнены фиброзным экссудатом, межпочечного вещества мало – кое-где. Согласие анатом [ических] и клин[ических данных]: 1) воспаление почек всегда одно, только в иных случаях поражается более соединительная ткань, в других – паренхима; 2) воспаление можно признать при нахождении круглых клеток. Что сначала поражается, эпителий или сосуды[?] Конгейм ставил зависимость от сосудов, но для почек признавал исключение. 2 года спустя Циглер утверждал, что и в почках дело начинается с сосудов. Клинически различают острый нефрит, хроническую малую и большую почку, в каждой форме может быть разнообразие анатомических картин и этиологических моментов. Хр[оническая] большая почка. Эпителий преобладает перед соединительной тканью, почка распухает (велика), иногда бывает жировое перерождение,

иногда пестрая почка (жировое перерождение и геморрагии от разрыва сосудов). Далее эпителий мочевых канальцев спадается, развивается соединительная ткань (вторичная). Отличия от острого нефрита: нет болей и лихорадки, если почка белая – жир в моче, если пестрая – кровь. Сморщенная (малая, зернистая) почка – процесс сложнее. По этиологии едва ли воспаление, ибо едва ли происходит от острого [нефрита] (клинически иногда бывает, но редко). Вторичный вид хронического процесса. Иногда даже острые формы переходят в эту малую почку. Раздражение соединительной ткани и изменение сосудов. Иногда происходит как цирроз. Отчего происходит цирроз, нам достаточно неизвестно. (Подагра, свинец, сифилис, малярия, болезни сосудов.) Как болезни сосудов действуют – понятно, – как при миокардите. Гейбнер впервые описал сифилис сосудов твердой мозговой оболочки – процесс очень похож на атероматоз (утолщение, уменьшение просвета, гибель эпителия, разрастание соединительной ткани). Огромное количество мочи (по ночам много мочатся), иногда больные ни на что не жалуются, только на слабое, мутное зрение, белка мало, но есть (ретинит, альбуминурия), отеков нет, гипертрофия сердца – скрытое течение. Артерии сильно наполнены. Иногда целыми периодами (хотя очень редко) нет белка. Отношение к сердцу – хорошо известно. Порок сердца может быть первично, а [поражение] почки вторично (застой-

ная почка). В моче белок и цилиндры, отек, анатомически – цианотическое затвердение, вены полнокровны, вокруг них склероз. Наоборот, первичная болезнь почек, а вторично гипертрофия желудочка и расстройство компенсации (на практике не всегда можно распознать). При болезнях почек анасарка по всему телу, а при [болезнях] сердца – сначала отек ног. Еще можно распознать дигиталисом. Одна болезнь может вести и к болезни сердца, и к болезни почек – атероматоз артерий. Амилоидоз в тяжелых случаях множественный. Ничего нет определенного в характере болезни. Белок [в моче] и какое-либо тяжелое страдание (туберкулез и пр.). Мочи много, моча светлая, белка много – амилоид (ненадежный признак).

Рак и гидронефроз – опухоль в области почек.

Пиелонефрит (нефрит, исходящий из почечной лоханки) – абсцессы в почках – или камни, или от инородных влияний (осложнение при общей пиемии). Самая частая причина – песок, может быть и простуда. Песок сам по себе располагает к воздействию остальных причин (езда, тряска). Моча стала красна (поражение слизистой оболочки от песка), появилась боль, моча мутная, эпителий, слизь – пиелит, а при пиелонефрите – белок и цилиндры – верный признак поражения почек. Пиелонефрит вполне излечим. Теплые ванны, хинин, Виши и щелочные воды (недели через 3–4 все прошло).

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 141–143, 151–152). Озаглавлено «Хронический интерстициальный нефрит, ведущий к малой почке». Разбор этой пациентки проводился 20, 21, 23, 30 января и 3 февраля 1887 года.

Отто фон Боллингер (1843–1909) немецкий врач, патологоанатом. Большая часть его трудов посвящена вопросам ветеринарии.

Юлиус Фридрих Конгейм (1839–1884) – немецкий патолог, известен классическими работами по учению о воспалении, эмболии. Доказал происхождение клеток воспалительного инфильтрата из лейкоцитов крови. Первое издание его двухтомного труда «Vorlesungen über allgemeine Pathologie» (1877–1880) было переведено на русский язык в 1880 году.

Эрнст Циглер (1849–1905) – швейцарский патолог, работал также в Германии, известен своими работами по теории воспаления, туберкулезу, рахиту. Его учебник по общей патологии и патологической анатомии «Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie und Pathogenese» (1882) пользовался большой популярностью и был переведен на русский язык (1883–1886 гг.).

Отто Иоганн Леонхард Гейбнер (1843–1926) – выдающийся немецкий педиатр, один из основоположников современной педиатрии. При его участии открыты кафедры детских болезней, детские клиники в нескольких университетах Германии. Упомянутая Захарьиным работа «Dieluetischen Erkrankungen der Hirnarterien» увидела свет в 1874 году.

Болезни обмена веществ

Случай 16

Больная жалуется на сердцебиение и опухоль шеи.

Условия и образ жизни. Помещение больная занимает теплое, но сырое, стол имеет правильный, пьет много чая, курит мало, купается изредка, причем после купания чувствовала себя лучше, ни сердцебиение, ни одышка не увеличивались; последнее лето не купалась, в баню ходит нечасто. Теперь больная ничем не занимается, прежде служила танцовщицей при театре.

Status praesens. Органы пищеварения и мочеполовые органы. Жажда не беспокоит, аппетит нормальный, желудочных и кишечных расстройств нет; моча бледная, не содержит ни белка, ни сахара, последняя менструация была в мае месяце, болей в животе нет. Органы дыхания и кровообращения. Одышка теперь нет, прежде же появлялась при ходьбе даже по ровному месту, особенно же одышка была сильна после мая месяца. Кашель у больной ничтожный, болей в груди нет. Сердцебиение беспокоит больную гораздо менее, чем при поступлении ее в клинику. Пульс теперь 95–100 раз в минуту. Что касается до температуры, то один раз наблюдалось странное повышение до 38,7°C, обыкновенно же выше 37,5°C не было. Такая температура у больной с упадком питания должна быть отмечена как явление ненормальное. Питание больной упавшее. Нервная система. Сон хороший, часов 7–8 в сутки; головных болей теперь нет, были в мае месяце. Анестезии, пареза, судорог, болей в руках и ногах нет.

Объективное исследование. При ощупывании живота болей нигде нет, печень и селезенка не увеличены и не чувствительны. Органы дыхания и кровообращения. При перкуссии легких результаты всюду отрицательные; при выслушивании в нижних отрезках легких влажные хрипы. Толчок сердца заходит за мамиллярную линию, область тупого звука сердца увеличена, ибо внизу грудины звук глуше, чем вправо от нее; при выслушивании у всех четырех отверстий слышен шум с первым временем, со вторым же не чистый тон. В сонных артериях, где обыкновенно слышится тон, у нашей больной шум, артерии эти сильно пульсируют. При осмотре замечается ничтожное выпучивание глаз, exophthalmus, которое при поступлении больной в клинику было выражено весьма резко. Зрение теперь гораздо лучше в сравнении с тем, как было при поступлении. На шее больной наблюдается опухоль, пульсирующая заметно для глаза, консистенция этой опухоли походит на эластическую подушку, наполненную воздухом, опухоль выражена равномерно на обеих сторонах. В ногах больной мы видим теперь отек.

Anamnesis. Больной 31 год, родилась она в Москве, мать ее умерла в чахотке, брат чрезвычайно нервный. Будучи 7 лет от роду, больная перенесла коклюш. Воспитывалась в театральном училище, где обучалась танцам. До прихода менструаций у больной болела спина, и она была подвержена истерическим припадкам. Здоровье

больной расстроилось особенно на 24-м году, когда она однажды испугалась ночного пожара и к утру заметила увеличение глаз, припухлость шеи и почувствовала сильное сердцебиение. Явления эти увеличились до крайней степени: exophthalmus был настолько велик, что веки не закрывались. Но вскоре после начала болезни состояние больной несколько улучшилось, лечилась она в то время электричеством. На 29-м году больная родила, после родов были маточные кровотечения, но 30-м году, в октябре 1880 года, были вторые роды, и после них здоровье снова расстроилось: появилась боль в левой половине живота, регулы три раза были в незначительном количестве и с мая месяца 1881 года прекратились совсем, начались поносы, продолжавшийся до сентября, опухоль в ногах и животе, и снова обнаружили симптомы прежней болезни – *palpitatio cordis*, *struma* et *exophthalmus*. Нынешним летом лечилась гомеопатией. 30 октября больная поступила к нам в клинику, жалуясь на сердцебиение, одышку, опухоль шеи, выпучивание глаз и отек ног. Пульс при поступлении был 104–106, в нижних отрезках легких слышно было значительное количество хрипов. Больной был назначен *digitalis* 8 гран на *3vj* и одновременно, так как пульс был слаб, давали вино. *Digitalis* больная приняла 2 склянки, пульс ее сделался реже, 72 раза в минуту, количество хрипов внизу легкого значительно уменьшилось, отек же ног исчез совершенно. 8 ноября начали давать ляпис, теперь больная кончает 4 гран его. С 10 ноября больную начали электризовать, и до сих пор был 21 сеанс электричества. Состояние больной, как уже было сказано, благодаря вышеприведенному лечению, значительно улучшилось: *exophthalmus*, сердцебиение и биение в шее уменьшились, но теперь снова замечается учащение пульса до 100–104, за неделю же до последнего времени 85–90 и только несколько дней 100 раз; кроме того, теперь снова появился отек ног.

Diagnosis. У больной налицо все признаки базедовой болезни. Болезнь эта встречается и у мужчин, хотя чаще бывает у женщин, и преимущественно у особ нервных. Болезнь чрезвычайно характерна: глаза при ней выпучены, щитовидная железа распухла, сердце бьется сильно и часто, до 140–150 раз в минуту. Кроме того, встречаются еще многие пульсации, так, например, в подложечной области, печени, особенно же сильно пульсируют сонные артерии и щитовидная железа. Эта последняя припухает, что зависит от расширения сосудов, в ней слышны шумы, консистенция ее, как и у нашей больной, напоминает эластическую подушку, наполненную воздухом. При долгом существовании появляется гиперплазия, редко образование пузырей; характеристичным признаком данного случая служит сильное и притом двустороннее развитие. Глаза бывают выпучены так, что не закрываются веками, вследствие этого постоянно слезятся, и слезы, увлажняя глаз, предохраняют его от изъязвления; последнее, хотя и редко, но все-таки бывает; расширения зрачка не бывает. Выпучивание глаз зависит от венозной гиперемии сосудов орбиты и разращения жировой ткани, выстилающей глазницу. Явление это одни объясняют параличом симпатического нерва, от которого зависят расширение сосудов и разращение жировой ткани, ибо в симпатическом нерве кроме сосудодвигательных волокон есть еще и трофические, от паралича которых зависит расстройство питания – отложение жировой ткани. Другие дают иное объяснение: в глазнице, около *fissura orbitalis*, есть гладкие мышцы, которые тянут глаз наружу, им противодействуют прямые мышцы, удерживающие глаз на месте, при раздражении же симпатического нерва гладкие мышцы, по словам одних, берут перевес над прямыми и вследствие этого выпячивают глаз наружу; другие же полагают, что прямые мышцы при *exophthalmus* подвергаются жировому перерождению. Болезнь начинается обыкновенно с сердцебиения, на кото-

рое больные жалуются месяцы, даже целый год, затем уже появляется расстройство в глазах, и, наконец, развивается *struma*. Иногда дело начинается с глаз, потом появляются *struma* и сердцебиение. Все три признака базедовой болезни часто бывают налицо, но в разной степени развития. Развитие иногда бывает весьма быстрое, и так же быстро в редких случаях болезнь проходит. У нашей больной базедова болезнь, развившись внезапно, из острой формы перешла в хроническую. За причину болезни считали хлороз и анемию, но это несправедливо, так как она бывает у особ, не страдающих ни хлорозом, ни анемией. Со времени знаменитого опыта Клода Бернара с перерезкой шейной части симпатического нерва, причем сосуды расширяются, и зрачок глаза суживается, думали поставить все явления базедовой болезни в зависимость от симпатического нерва, и правда в нем находили изменения; но что же в таком случае в нерве – паралич или раздражение? Если предположить паралич, то будет понятно расширение сосудов, но непонятно возбуждение сердечной деятельности, ибо в нерве симпатическом есть волокна моторные, паралич которых должен повлечь упадок ее; нельзя все свести и на раздражение нерва, ибо нельзя в таком случае объяснить явление *strumy*, так при раздражении сосуды сокращаются. Некоторые пытались объяснить параличом, который влечет расширение венечных артерий сердца, вследствие чего и является его усиленная деятельность. Как бы там ни было, но все расстройства относятся к области симпатического нерва. Сопутствующие этой болезни потеря аппетита, тошнота, поносы зависят от симпатического нерва, в котором есть волокна, идущие к гладким мышцам кишечника. У нашей больной были поносы, но они, вероятно, не зависели от главной болезни. Задержание же регул должно быть поставлено в зависимость от нее, ибо оно есть один из характерных признаков базедовой болезни. Температура бывает повышена при этой болезни, больная жалуется на жар, но настоящей лихорадки не бывает, повышение же температуры должно объяснить расширением сосудов кожи. Сон, независимо от других явлений, бывает плохой, головные боли и головокружения находятся в связи с изменением количества крови в голове.

Итак, у нашей больной бесспорно базедова болезнь. Смешать ее можно только с зобом, который иногда бывает также двусторонним, но распространен неравномерно; при зобе бывает и сердцебиение, но не так сильно; характерен также ход болезни: долго существует зоб без изменений в глазу, и если последнее и бывает, то только на одной стороне, притом при зобе зрачок бывает расширен, а при базедовой болезни этого не наблюдается; при одностороннем зобе, кроме того, температура в наружном слуховом проходе понижена. У нашей больной базедова болезнь не чистая, чистой она была лет 8 тому назад, теперь же присоединилась к ней болезнь сердца. На последнее указывают, во-первых, заходящий за мамиллярную линию толчок и распространение глухого звука сердца вправо на большее протяжение, чем то бывает при нормальном сердце. Увеличение глухого звука сердца нельзя приписать болезни перикарда, ибо акустические явления слышны хорошо, нет также указания на порок клапанов сердца, ибо шум с первым временем слышен с одинаковой силой у всех четырех отверстий, да притом он меняется в силе, так что должен быть признан функциональным. У нашей больной болезнь сердца от базедовой болезни, ибо при ней работа сердца усилена, оно бьется раз 120 вместо 70, и так целые годы, вследствие этой-то усиленной деятельности сердце гипертрофируется. У нашей больной размеры сердца увеличены вправо и влево, следовательно, мы должны признать гипертрофию правого и левого желудочков. При долгом существовании базедовой болезни гипертрофированное сердце утомляется, появляется расстройство компенсации. Оно выразилось у нашей больной в малом круге кровообращения отеком

легкого, который мы диагностируем по хрипам в нижних отрезках легкого, а в большом – отеком ног. Кроме базедовой болезни мы не можем отыскать никакой другой причины, которая могла бы повлечь за собой гипертрофию сердца, ибо у больной мы не можем признать артериосклероза, да она и слишком еще молода для него, притом не злоупотребляла спиртными напитками, не можем признать также и цирроза почек, ибо нет белка в моче. Итак, мы у больной диагностируем базедову болезнь, гипертрофию сердца без порока клапанов в периоде расстройства компенсации, развившемся в отеке легкого и ног.

Prognosis. При хороших условиях больная может прожить долго, хотя у нее и появилось расстройство компенсации. Базедова болезнь редко проходит совершенно, но довольно часто состояние больного на время улучшается. Обыкновенно же от нее укорачивается жизнь.

Терапия. В прежнее время, когда предполагали, что причиной базедовой болезни служит хлороз и анемия, больным давали железо и хинин и видели в этом лечении успех. Ввиду новейшего взгляда на сущность болезни как на расстройство сосудодвигательных нервов употребляется, главным образом, укрепляющий способ лечения.

Digitalis дается при сердцебиениях, но только в тех случаях, где есть гипертрофия сердца. В этих случаях *digitalis* незаменимое средство, а потому и нашей больной на другой же день поступления в клинику было назначено *infusum digitalis gr. viij на 3vj aquae distillatae*, что сразу показало свое действие: пульс, бывший до поступления в клинику 104–106 ударов в минуту, к настоящему времени дошел до 95.

Как укрепляющее средство при сильной телесной слабости употребляется *Argentum nitricum*. При назначении этого средства нужно справляться об аппетите больного и давать только в том случае, если он хорош. Нашей больной в виду плохого питания на 9-й день поступления ее в клинику назначили *Lapis* по 1 грану в сутки:

Rp.: *Lapis infernalis gr. j*

extr. *Liquiritiae q.s.*

M.D.S.

Железо дается при малокровии как укрепляющее, если опять-таки хорош аппетит, противопоказанием для него служит гипертрофия сердца, так что в нашем случае оно непригодно. Если питание плохо и в то же время нет аппетита,

то употребляется мышьяк. В последнее время при лечении базедовой болезни с успехом употребляют электричество и гидротерапию. Электричество употребляют в виде постоянного тока с целью уменьшить раздражимость симпатических нервов. Один из электродов помещают на верхнем конце грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, а другой – на грудинно-ключичном сочленении. Ток употребляется умеренной силы, и сама фарадизация продолжается не долго, так, чтобы не доводить больного до головокружения. Иногда употребляют вместо постоянного тока индуктивный. В этом случае предполагается не раздраженное, а, напротив, угнетенное состояние нервной системы. До сих пор мы применяли электричество у нашей больной постоянным током в течение 10 минут и будем продолжать его во все время пребывания больной в клинике.

Холодная вода должна занять видное место в ряду средств против этой болезни. Благотворное действие ее зависит от влияния на вазомоторные нервы в смысле уменьшения их раздражимости. К сожалению, применение холодной воды возможно только в начале болезни, пока дело еще не дошло до расстройства компенсации сердца, так что у нашей больной это средство неприменимо. В последнее время с целью воздействовать в сказанном смысле на нервные центры предлагают употребление эрготина, атропина и агарицина.

Больная чувствует себя теперь гораздо в лучшем состоянии, чем до поступления к нам в клинику. Сердцебиение гораздо меньше, пульс колеблется от 90 до 80 ударов в минуту, отеки тоже исчезли. Конечно, здесь нужно принять во внимание и то, что больная находится в покойном состоянии, но бесспорно и то, что *digitalis* и электричество принесли свою долю пользы, и поэтому это лечение мы пока оставим без перемен. Сон больной тоже стал покойнее, и общее самочувствие также. Когда больная пожелает выписаться из клиники, то, ввиду неустраимости главных болезненных расстройств, нам останется только предписать ей правильный образ жизни, избегать всего, возбуждающего нервную систему, а главное – как можно более оставаться в покойном состоянии, тогда она еще может прожить достаточно долго и с этой болезнью. Конечно, мы вряд ли можем достигнуть полного исчезновения струмы и экзофтальма, но во всяком случае можно рассчитывать этим путем значительно уменьшить их.

Примечание.

Печатается по рукописи 1884 года (с. 105–117). Озаглавлено «*Morbus Basedowi*».

Клод Бернар (1813–1878) – французский врач, заложил основы учения о гомеостазе, внес большой вклад в развитие экспериментальной патологии. Опыт, упоминаемый Захарьиным, заключался в перерезке симпатического нерва на шее у кролика, после которой на оперированной стороне наблюдались покраснение уха, чем доказывалось наличие симпатической иннервации кровеносных сосудов. Многие его труды были переведены на русский язык.

Агарицин (агарициновая кислота) – вещество, получаемое из Трутовика лекарственного, или Лиственничной губки (*Fomitopsis officinalis*, *Polyporus officinalis*), обладает слабительным и противопотным действием.

Случай 17

Больной жалуется на боли в животе, общую слабость и сильную жажду.

Status praesens. 47 лет, постоянно живет в Тарусе, бывший фельдфебель. Помещение сухое, теплое. 2 года назад купался. Курит (20 папирос в день). [Выпивает] 10 стаканов чая, 8–10 стаканов молока, 8 воды, суп, всего в день 50 стаканов. (На полях: стакан 200 см³.) Кофе не пьет, а также водки. Ест 5 раз в день: завтрак, обед, ужин, хлеб с чаем. Мало ест мяса, много мучнистых веществ: 1 фунт белого хлеба, 3 фунта черного. Сифилиса не было. Женат 20 лет. 4 ребенка живы, последний родился 2 года назад – жив. Занятие: в отставке, на покое, обязательных занятий никаких. На воздухе бывает мало, движений никаких. *Органы пищеварения и мочеполовые органы.* Диспепсия: отрыжка (иногда тухлыми яйцами), изжога, вздутость со стороны желудка. Печень, селезенка нормальны. Моча за двое суток 4000 см³ (дома – 6000 см³), моча очень бледна, удельный вес

1042, белка нет, сахара 8%. Моча идет свободно. Небольшая *impotentia*. NB! Ослабление половой функции – обыкновенное явление при диабете. Болезненна левая почка. Больной для указания болей провел рукой по животу от левой почки до правой. Кишечные боли при урчании, проходят после испражнения. Но боли в области левой почки не уменьшаются ни при урчании, ни после испражнения. Что за боли? От чего зависят? Почечная колика? *Ren mobile*? Реакция мочи кислая (особенность диабета). Мочекислые соли обычно у взрослых, если мочи немного, моча насыщена. У людей нервных и любящих сладкое щавелевокислые камни. Это бывает при большом количестве бледной мочи, они бывают очень остры, трудно излечимы. Первые скоро уступают щелочным водам (Виши). Фосфаты обычно бывают в щелочной моче. Боль 5 лет назад появилась постепенно. Был потлив. NB! При диабете все явления уменьшаются. При теперешнем состоянии мочекислые осадки не могут образоваться, если развились, то гораздо раньше.

Грудные органы нормальны. Отсутствие катаров – особенность диабета. Сердцебиения нет, пульс 88, правилен. Артерии полны, извиты, толчок заходит немного за сосковую линию, а также тупость. Над грудиной ясный звук. Сильно похудел. Лихорадке не подвержен. NB! Инфекционные болезни, неоплазмае неохотно нападают на больных диабетом. Нервная система. Сон хорош, 12 часов в сутки (он был и до болезни). NB! Такой сон поддерживает здоровье, диабетика нередко страдают от бессонницы, пример: сон есть хороший – сахара 2%, его стало 6% – сон испортился. Сонливости днем нет, если бы она была, то это указывало бы на страдание головного мозга. Головокружений, головных болей нет, нет и рефлексов. По ночам судороги и сильный жар в правой подошве. NB! Боли свойственны диабету. Общая слабость. С закрытыми глазами стоит хорошо. Боли усилились после появления диабета. Минеральных вод не пил. Сосуды, особенно вены, сильно наполнены, даже при общем истощении. NB! Явления отравления при диабете – кома, сонливость, спячка и т.п. Кома может начаться незаметно.

Распознавание. Сахар [в моче] 8% – тяжелая форма [сахарного диабета]. Мелитурия к диабету относится так же, как альбуминурия к болезни Брайта. Существует две формы диабета, тяжелая и легкая, в последней сахар пропадает при исключении крахмалистой пищи, при первой уменьшается, но не пропадает. Прогностика разная. Тяжелая форма свойственна всем возрастам, легкая особенно [часто] у тучных, любящих сладенькое, мучное. Причина тяжелой [формы] – действие на нервную систему (ушиб), дурные условия. NB! Особенность диабета – усиленное всасывание. Отсутствие рефлексов не свидетельствует о мозговом страдании, трудно сказать, от чего [это] происходит. Сердце гипертрофировано, отчего? От диабета или атероматоза? Иногда появляющийся шум говорит за атероматоз (аорта неровная, не эластичная). Не будь сахара, отнести следует к атероматозу, но [увеличение сердца] может произойти от большого количества вводимой жидкости. Вероятно, замешаны две эти причины. В позднейших стадиях у диабетика [в моче] может появиться и белок.

Терапия. Вылечить нельзя, но поправить можно. Сначала пробуем диету, несколько дней исключаем углеводы. Совсем нельзя исключить, давать придется сахар, молоко, немного хлеба. Первое средство – щелочные воды: Виши, Эссентуки и Карлсбад (особенно), одного курса недостаточно. Сначала Карлсбад, потом Эссентуки, Виши. Пить всегда позволяют, сахар же строго исключают. Лечение летом: щелочные воды – Карлсбад, Виши, Эссентуки – первый день 1 стакан, второй – 1½, третий – 2 и т.д.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 168–170, 151–152). Озаглавлено «Diabetes mellitus». Первая лекция об этом пациенте прочитана 28 ноября 1886 года, последняя – 3 февраля 1887 года, даты других не указаны.

Случай 18

Подагра в припадках сходна с ревматизмом. Подагра поражает сочленения и кости (независимо от сочленений), в особенности выдающиеся части костей. Угол лодыжки, гребень подвздошной кости – любимые места подагры. Больной обыкновенно крепкого сложения, с богатырским желудком, с хорошими условиями жизни, мало деятельный, любитель хорошей выпивки. Замечено, что подагра сильно распространена в Англии, где любят ростбиф и хорошо выпить. Больные при этом полнеют или обыкновенно бывают полны. Мочиться неловко, жжет, моча красна. Засим резкие явления или в сочленениях, или в виде почечной колики (от скопления мочеислых солей в почках). Или сначала последнее, а потом первое, или наоборот. [Главный] признак – боль большого пальца на ночь. Дело так происходит: заболевает большой палец на ночь, или немного, или сразу (как будто сапог стал жать, на что и жалуются обыкновенно больные).

Опыт говорит за салициловый натрий и опиум. Нашему больному опиум давать нельзя: запор, и голову следует беречь. Обыкновенное средство – салициловый натрий. Прежде салициловый натрий давали без щелочей. NB! Йодистый натрий, бромистый натрий, салициловый натрий в щелочах переносятся хорошо. Салициловый натрий: подагрику не оглушающие [и перемежающие] дозы (день, второй давать, третий – отдых); диабетика не оглушающие и не перемежающиеся дозы – 3–4 недели подряд от 2 до 6 порошков в день (1 порошок 10 гран). Если сердце хорошо, идем дальше, а иначе – день дают, день нет. Нехорошо переносит – остановить, эффекта мало прибавит! Иногда опиум приходится употреблять, но его Захарьин при диабете неохотно дает, ибо диабетика и без этого страдают запорами. Опиум уменьшает жажду, но не сахар.

Усил[енное] движение. Никто не будет говорить, что от этого проходит болезнь, но многие восстали. Захарьин считает риском. Употреблять или нет? «Все же новое средство – риск (двойной), если есть верное старое – ни за что не употребляю новое. В крайнем случае – прислушиваюсь». И вот предложен был массаж и его хорошее действие. Как действует массаж? Обций (Митчелл) – возбуждающе. Лечение диабета массажем. Массаж при диабете у всех больных, кто не может делать активные движения – их массаж заменяет. Влияние на обмен веществ, задержанный при диабете. Очень нередко подагрики получают диабет.

Лечение нашему больному: Эссентуки 4 приема, салициловый натрий 30 гран в день. Пульс слаб – вино (2 рюмки в день – 4 столовые ложки). Одновременно применяем и массаж. 3 дня лишали углевод[истой] пищи. Жажда исчезла, чая пьет 8 стаканов, воды – 1 стакан. Мочи стало меньше, процент сахара тот же. Чувствовал голод и слабость. Здесь случай тяжелый. Одна диета недостаточна. Сначала впечатление на самочувствие хорошее. Больной стал себя чувствовать лучше, сахар уменьшился на 1%. Жажда от салицилового натрия уменьшилась, в дальнейшем течении жажда возвратилась, и сахар также. Далее по прекращении салицилового натрия и возобновлении массажа почувствовал себя лучше.

У диабетиков быстро теряются зубы. Кожа при диабете характеризуется ацетоновым запахом и моча очень кислая (несомненно, что это играет роль в самоотравлении). Исходы диабета – карбункул, туберкулез или кома (аутоинтоксикация). Чем кислее моча, тем более надо бояться развития комы, поэтому лучшее, что может противодействовать (наилучшее!), – введение усиленное щелочей.

подливаем каплю уксусной кислоты и крови – через несколько времени нитка покрывается иглами мочекишечного натрия и аммония.) Скопления в теле могут быть в виде еле заметных точек или в виде больших скоплений, так, что имеет вид опухоли. Течение зависит от жизни больного. От сильных припадков избавиться можно; если лечиться кое-как, то толку не будет. У таких больных замечается склонность к катарам. Больные худеют, хотя живот вздут (от газов), за 35–40 лет лечение – туго поддается.

Диагностика. Моча при подагре красна с красным осадком, походящим на толченый кирпич, похожа на мочу ревматика. У нашего больного моча мутная, бледная (бледнее нормальной), отчего? От Виши она делается бледнее и [из] кислой реакции обращается в слабощелочную. У кого красная моча (она бывает при лихорадочных болезнях и обильных потах) долго продолжается, тот может заболеть подагрой. Пример: есть места на Кавказе, сырые, в которых развита малярия, но там же столь же часто встречаются почечная колика и подагра.

Прогностика. Подагра жизнь укорачивает, но не угрожает ей.

Лечение. Обстановка. Много пить вина вредно, но совсем лишать его вредно, нельзя. Горячий чай пить нельзя – получается склонность к простуде. Какая пища? Прежде кормили не мясом, но углеводистыми веществами, теперь это не считается основательным. Ибо теоретически основать диету нельзя, так как не знаем сущности подагры. Захарьин дает такую пищу, чтобы не было диспепсии. При наклон-

ности к изжогам – избегать и запрещать сладкое, мучнистое, жирное (хлеб можно). Еда: мясо, молоко, рыба, яйца. Количество – сколько пригодно.

Против подагры найдено лучшее средство – щелочи. Если больной крепкого сложения, с хорошим желудком, не сифилитик – дают воды (Виши, Ессентуки) недель 6 по 3 стакана в день (в стакане $\text{зvj} - \text{зvjij}$). Опыт показывает, что происходит резкое изменение. NB! Наш больной не цветущего здоровья. Поэтому можно заключить, что если ему давать много щелочной воды, то могут проявиться скорбные явления: опухоль десен, кровотечение из них и т.п. А в 3–4 недели не вылечить, поэтому давать с перемежкой в 2–3 недели, сообразуясь с общим запасом сил.

Со щелочами часто дается салициловый натрий: порошок (10 гран) всыпается в $\frac{1}{2}$ стакана воды, и так 3 порции в день. Спустя 3 дня влияние несомненно обнаружится. Салициловый натрий может производить понос и сердечную аритмию. Случайная неосторожность – боль повторилась и т.д., но в третий раз воды и совсем не помогают.

Упорство ревматизма в склонности к возвратам заключается не в самой болезни, а в поддержке, и наичаще со стороны подагры.

Наружное. При болях в плечах и т.д. мазь, мушки (при подагре Захарьин не рекомендует), компрессы из 3% карболовой кислоты, массаж, электричество. Компрессы делаются так: вода смачивается в кислоте и кладется на больное место часа на 2–3, при этом следует заметить, что некоторые больные совсем почти не переносят карболки.

Примечание.

Печатается по рукописи Ф. Дементьева (л. 150–151). Не озаглавлено. Начало лекции с разбором больного отсутствует. Даты не указаны (между 14 и 17 октября 1886 года).

Заметки из разных лекций

- Боли слева в стороне на нижних ребрах могут зависеть от:
 - 1) сердца при атероматозе;
 - 2) желудка;
 - 3) почечной колики (отдает также в левый пах и ногу);
 - 4) самостоятельная, от поражения ребер, мышц, нервов и кожи.
- Всего чаще *angina pectoris* бывает от неврита *plexus cardiaci*. При поражении сердечных нервов (*angina*, аритмия) табак непременно прекратить.
- При *angina pectoris* лучшее средство – мушка. При *angina pectoris* расстройство желудка влечет припадки, отсюда – диета.
- Боль при давлении на межреберья зависит от мышц, а не от нервов. При воспалении нервов совсем нельзя вздохнуть.
- Отличие неврита от невралгии. Неврит – воспаление, значит, боль при давлении по всему тракту нерва. При невралгиях болезненные точки. У нервных больных часто бывают невриты.
- Для людей очень чувствительных – мушка. При умеренных болях (неврит) – тепло (фланель). Йодная настойка плохо помогает и может всасываться, что дурно для человека слабого сложения, чахоточного. Фланель должна быть только на больное место, чтобы последнее скрывалось более окружающими частями – тогда боль уймется. Во избежание повторений невритов избегать простуды.
- У людей полных, если хотим ставить мушки, надо их сначала почистить минеральными водами, иначе будут чирьи, а на спине, пожалуй, и карбункул.
- *Plexus brachialis* лежит выше ключицы, сбоку гортани. Его надо придавить к позвонкам (его надо исследовать при всех болях в руке, был случай: боль в боку, а болело *plexus brachialis*).
- Сильная боль в пупке иногда (при исследовании) зависит от давления на аорту, которая окутана нервами.
- Заходящий за сосковую линию толчок может обуславливаться и увеличенным правым желудочком.
- При неощутимом толчке можно слышать его, но последнее дается только опытностью и практикой.
- Особенность перикардиальных шумов – тут так, рядом – иначе (например, шум, а рядом тон). У эндокардиальных шумов этого нет.
- При атероматозе слышится шум систолический, который слышен после сильных движений.
- При артериосклерозе мозговых артерий тяжесть в голове, головокружения; мгновенное онемение одной половины тела и параличи – от тромбоза.
- Границы сердца и печени определяются не там, где начинается безусловно тупой звук, а где он становится несколько глуше. Причина – граница не перпендикулярна к поверхности тела (в рукописи есть рисунок). Верхняя граница сердца не принимается в расчет, ибо она движется с диафрагмой, нижняя тоже, ибо сливается с нижними органами. Важны правая и левая границы – относительно увеличения сердца. Левая отлично определяется толчком, а посему остается одна лишь правая граница. В печени и селезенке берутся во внимание верхняя и нижняя границы. Захарьин не определяет (и не советует определять) границы числом ребер, за исключением случаев, когда нам точные сведения нужны, например, при проколе.
- На правой стороне груди звук более тупой вследствие усиленной деятельности правой конечности.
- Бронхиту свойственны двусторонние хрипы. Хрипы внизу – отек, вверху – чахотка, в середине – бронхит: хрипы часто влажные, крупнопузырчатые, частью звонкие (*sonores*), не свистящие. При хроническом бронхите мокрота плевками. Звонкие (звучащие) хрипы, как бы

в самом ухе, на одной стороне (гнездами) – [поражены] легкие. Если при этом звук глуше – тоже. Но и при ясном звуке, но [наличии] упомянутых хрипов (обильные, гнездами и т.п.) все-таки говорит о поражении легких. При тупом звуке легкие поражены, ткань непроходима для воздуха. Бронхопневмония переходит с бронха на легкие, к этому же относится и введение разной пыли (пневмококиоз).

- Эмфизематозная грудная клетка как бы остановившаяся во время вдыхания грудь. Выпуклость в подложечном пространстве – особенность эмфиземы. Эмфизема при бронхите – увеличение в переднезаднем размере (боочнок). При кашле голосовая щель сужена. Эмфизема может быть не ясно выражена (перк[уторно] и ауск[ультативно]) при поднятии диафрагмы (газы) и увеличении сердца.
- Кашель бывает при раздражении тройничного нерва: щекотание в ухе, насморк, фарингит.
- Настоящий бронхит бывает реже чахотки, чаще бывает ларингит, а еще чаще фарингит.
- Питье утоляет кашель.
- Свежий воздух при плевритическом экссудате – нет лучше результата, нет ни одного случая без успеха. Придавливает сосуды, уменьшает катар, гимнастика груди.
- Мороз и тихо – лучше для больных бронхитом и эмфиземой, дождь и снег вредны, леса – спасение.
- Крайне вредно вдруг бросать «водочку».
- От водки люди об[ычно] жиреют, от вина же могут образовываться песок, камни. Старому подагрику смешно запретить вино, которое поддерживает его сердце.
- Водка вредна, вреднее табака. Виноградное вино цельное, не подмешанное не вредно, особенно у людей, много пребывающих на воздухе. Лиссабонское не такое поддельное, как портвейн.
- Какие вина употреблять? Ввиду фальсификации лучше – очищенную водку, еще лучше – коньяк. Из виноградных вин вследствие той же причины предпочитать русские виноградные вина: Бессарабские, Крымские, Донские, Астраханские, Кавказские и Закавказские – наилучшие последние. Крымское вино вкусно, сладко, но «бьет в голову», дурманит. Если больной пил раньше, лучше не прекращать употребления.

- Умеренные дозы хорошего вина у многих без Эмса помогают пищеварению (многие его не переносят), но правил для его употребления нет, надо индивидуализировать. Вино у малокровных вызывает сон.
- Вино и тревожная жизнь вызывают у нервных людей артериит. При последнем (а также при артериосклерозе) часто бывает миокардит. Тромб – часть сердечной мышцы погибает. Местами – пятнами. Нервные клетки сердца вовлекаются в процесс и перерождаются – растраивается сердцебиение. Бывает неприятное ощущение в сердце, глухая боль в стороне сердца, пульс переменчив, част (до 200), сердечная астма, слаб, аритмичен, *angina pectoris*. Вино скоро не поднимает пульса.
- Молоко плохо переносится тем, кто пил водочку.
- Сильное огорчение ведет к раку (у женщин молочной железы и матки, у мужчин – желудка).
- Сифилис почек – белок не исчезает даже после лечения: общее состояние организма улучшается, но белок не исчезает.
- При амилоиде мочи много, белка много, и она светла. Застойная почка – мочи мало, красна, форменные элементы, бывают белок и гиалиновые цилиндры.
- Альбуминурия бывает при острых лихорадочных процессах, застое крови, острых и хронических страданиях почек, амилоиде (белок есть, цилиндров нет).
- При частых беременностях сердце бывает увеличено, это может проходить.
- Когда дигиталис перестает действовать, отеки уменьшаются уколами (в ногах) – этим жизнь продлится на ½ года, больному становится легко, сердце уменьшается.
- Отек ног у женщин иногда происходит от подвязок.
- Загородная жизнь хороша круглый год; вредные стороны: ветер, пыль, холод, сырость. Леса устраняют ветер.
- В сырую погоду легче простудиться: сырой воздух легче проводит тепло и больше отнимает его от человека.
- Неудобство зданий: колонны перед подъездом (ток воздуха), следует делать двери на юг; холодные лестницы вредны.
- При частой перемене климата и местности дети бывают болезненны и нервны.

Примечание.

Здесь приведены заметки из рукописи Ф. Дементьева, которые не относятся к разбираемому случаю, но все же представляют определенный интерес.

Автор примечаний – А.С. Панферов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации

В.В. Фомин^{✉1}, О.Н. Котенко^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются традиционные и новые факторы риска хронической болезни почек. Продемонстрировано значение факторов риска хронической болезни почек в отечественных клинических рекомендациях 2021 г.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, клинические рекомендации

Для цитирования: Фомин В.В., Котенко О.Н. Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 736–741. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201208

REVIEW

Chronic kidney disease: unappreciated risk factors and new clinical guidelines

Viktor V. Fomin^{✉1}, Oleg N. Kotenko^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Abstract

Traditional and new risk factors of chronic kidney disease are discussed. The importance of risk factors for chronic kidney disease in Russian clinical guidelines 2021 was demonstrated.

Keywords: chronic kidney disease, risk factors, clinical guidelines

For citation: Fomin VV, Kotenko ON. Chronic kidney disease: unappreciated risk factors and new clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 736–741. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201208

Очевидно, что текущее десятилетие остается периодом «тихой пандемии» хронической болезни почек (ХБП), тем более что ее основные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) пока не имеют тенденции к снижению распространенности и не вполне поддаются контролю [1]. Более того, продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) еще в большей степени усугубляет проблему ХБП, поскольку может приводить к ее развитию de novo (за счет прямого цитопатического действия коронавируса или через острое повреждение почек, в том числе у пациентов с цитокиновым штормом) или обострять уже имеющуюся вплоть до необратимых стадий ухудшения функции почек [2–4]. Очевидно, что нам еще только предстоит оценить реальный масштаб нефрологических последствий пандемии новой коронавирусной инфекции, но в настоящее время есть все основания полагать, что многие пациенты, особенно выжившие после тяжелых форм заболевания, уже в ближайшее время будут демонстрировать признаки рези-

дуальной ХБП, а имевшие ее исходно – дальнейшее ухудшение фильтрационной функции почек.

В связи с этим особое значение приобретает четкое выделение групп лиц, подверженных наибольшему риску развития и прогрессирования ХБП. Ее основные факторы риска хорошо известны, однако отдельного обсуждения требуют те из них, которые не всегда являются объектом целенаправленных действий со стороны врачей и/или не рассматриваются в связи с ХБП. Так, в настоящее время среди групп риска ХБП в качестве отдельной группы все с большим основанием можно рассматривать пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом патофизиологическое обоснование этой взаимосвязи заключается как в общности патологического влияния инсулинорезистентности и дислипидемии на почечную и печеночную ткань, так и в свойственном НАЖБП состоянии латентного воспалительного ответа [5]. Концентрация тканевых повреждающих адипокинов, в частности лептина, у больных НАЖБП максимальна при наличии ХБП, при

Информация об авторах / Information about the authors

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по нефрологии ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештат. специалист-нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Oleg N. Kotenko – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0001-8264-7374

этом сывороточный уровень лептина коррелирует с маркерами почечного повреждения (альбуминурией) [6].

Проведенный в 2019 г. анализ базы данных медицинской информационной системы Truven Health MarketScan Database [7], в которой в течение 10 лет фиксировались сведения о 262 619 пациентах с НАЖБП, показал, что наличие данного заболевания на 41% увеличивает вероятность развития ХБП 3–5-й стадии независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний. Риск ХБП возрастал в 1,47 раза у пациентов с компенсированным циррозом и в 2,28 раза – с декомпенсированным циррозом в исходе НАЖБП. Результаты анализа регистра NHANES [8] демонстрируют, что вероятность ХБП возрастает по мере увеличения выраженности печеночного фиброза. Метаанализ 11 когортных исследований [9], суммарно включавших более 1 млн пациентов, показал, что относительный риск ХБП при наличии НАЖБП возрастает в 1,54 раза, в том числе после перерасчета по основным кардиоренальным факторам риска (в 1,39 раза).

Более того, необходимо иметь в виду, что НАЖБП сопряжена с ухудшением прогноза у пациентов, уже имеющих ХБП [10]. Пятнадцатилетнее наблюдение за пациентами с ХБП, которым выполнено ультразвуковое исследование печени, позволившее выявить НАЖБП, продемонстрировало, что ее наличие ассоциировано с более чем двукратным ростом вероятности сердечно-сосудистых осложнений – одной из основных причин смерти при ХБП. Данная взаимосвязь может оказаться особенно прогностически неблагоприятной при развитии у пациентов с ХБП и НАЖБП новой коронавирусной инфекции (COVID-19), тем более что присущее им ожирение само по себе в этой ситуации является детерминантой неблагоприятного прогноза. Пациенты с ожирением, особенно морбидным, у которых при обследовании выявлены признаки НАЖБП, должны рассматриваться в группе высокого риска ХБП, и по возможности у них всех должны быть применены скрининговые методы обследования, направленные на выявление признаков ХБП (альбуминурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ).

Курение – вполне недооцениваемый, но весьма реальный фактор риска ХБП. Несмотря на то что долгосрочные неблагоприятные последствия курения с точки зрения влияния на почечную функцию удалось подтвердить не во всех исследованиях, можно с уверенностью говорить о том, что у курильщиков отмечаются четкая тенденция к нарастанию альбуминурии по сравнению с некурящими, более быстрое ухудшение фильтрационной функции почек, а также заметно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений [11]. Так, обсервационное исследование, включавшее 1306 пациентов с ХБП 3–5-й стадии [12], выявило, что у тех из них, кто курил ранее или продолжает курить в настоящее время, риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается не менее чем в 1,4 раза. Бывшие курильщики отличались большим уровнем протеинурии, а те, кто продолжал курить на момент исследования, – большим риском ХБП 5-й стадии и смерти. Проводимое в Южной Корее популяционное исследование KNOW-CKD [13] четко показало, что по мере увеличения интенсивности и стажа курения происходит достоверное нарастание частоты снижения рСКФ $\geq 50\%$ от исходной величины, а также наступления потребности в программном гемодиализе или трансплантации почки. Связь между длительностью курения и риском прогрессирования ХБП оказалась особенно очевидной в группах с исходной рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и при протеинурии $> 1,0$ г/сут. По мере увеличения продолжительности периода отказа от курения риск неблагоприятных почечных исходов, напротив, снижался.

В исследовании CRIC [14], включавшем 3006 взрослых представителей общей популяции, в течение в среднем 4 лет наблюдения установлено, что прогрессирование ХБП (снижение рСКФ $\geq 50\%$ от исходной величины или

терминальная почечная недостаточность) на 39% чаще наблюдалось у курильщиков в сравнении с некурящими. В другом крупном эпидемиологическом исследовании [15], проводившемся в Южной Корее с участием более чем 8500 представителей общей популяции (из анализа исключены лица с $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или впервые выявленной протеинурией), в ходе более чем десятилетнего наблюдения установлено, что в сравнении с некурящими у курильщиков ХБП развивается в 1,26 раза чаще, у ранее куривших – в 1,13 раза чаще.

Еще один фактор риска ХБП, недооцениваемый и не вполне контролируемый в популяции, – употребление сладких газированных напитков. Так, четырехлетнее наблюдение за когортой из более чем 3000 афроамериканцев, у которых ХБП констатировали по снижению $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или $\geq 30\%$ за период наблюдения, показало, что употребление газированных, особенно сладких, напитков сопряжено с увеличением риска ХБП в 1,61 раза [16]. С этой точки зрения особое неблагоприятное значение могут иметь напитки на основе колы: установлено, что употребление более 2 стандартных доз колы ассоциировано с увеличением вероятности ХБП в 2,3 раза. Данная взаимосвязь сохраняла свое значение при употреблении колы как с искусственными заменителями сахара, так и без них [17]. Среди возможных механизмов, объясняющих связь употребления сладких газированных напитков, в том числе содержащих фруктозу, с развитием ХБП, называют гиперурикемию, что подтверждают результаты ряда эпидемиологических исследований [18]. С учетом того, что оборот газированных напитков, в том числе содержащих сахар и его заменители, специально не контролируется и их потребление представителями различных возрастных групп, в том числе детьми, никак не оценивается, этот фактор риска ХБП в долгосрочной перспективе также нельзя недооценивать.

В 2021 г. утвержден очередной пересмотр национальных клинических рекомендаций по ХБП [19]. В них неизменным остался перечень факторов риска ХБП: к немодифицируемым отнесены пожилой возраст, олиgoneфрония (исходно малое число нефронов) как производное низкой массы тела при рождении, расовые и этнические особенности, наследственные факторы (в том числе семейный анамнез ХБП), а также перенесенное острое повреждение почек; к модифицируемым – сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также некоторые из упомянутых факторов (табакокурение, НАЖБП). Очевидна необходимость рассмотрения в качестве модифицируемых факторов риска ХБП названных в рекомендациях ожирения/метаболического синдрома, гиперурикемии, аутоиммунных заболеваний, хронического воспаления/системных инфекций, инфекций и конкрементов мочевых путей, обструкций нижних мочевыводящих путей, лекарственной токсичности, высокого потребления белка и беременности.

В клинических рекомендациях четко прописано соответствие стадий ХБП и ассоциированных с ней состояний кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Выделено 5 стадий, в том числе 3-я стадия разбита на 2 подстадии (а и б), в качестве разделяющего критерия, как и во всех международных рекомендациях, выбрана величина СКФ. Также четко стратифицирована микроальбуминурия. Подходы к диагностике ХБП даны во взаимосвязи с распространенностью ее осложнений в зависимости от степени снижения СКФ.

Хорошо известно, что метаболические и связанные с ними эндокринные нарушения играют не меньшую (а зачастую и большую) роль с точки зрения вклада в ухудшение долгосрочного прогноза, чем собственно темп ухудшения почечной функции. Этот факт нашел отражение в клинических рекомендациях версии 2021 г., в том числе в аспек-

те одного из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений ХБП – расстройств фосфорно-кальциевого обмена.

Нарушения минерального и костного обмена при ХБП (МКН-ХБП) приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). До недавнего времени ведение такого пациента было достаточно сложным из-за непонимания механизма развития МКН-ХБП. Традиционный взгляд на развитие ВГПТ подразумевает, что при снижении СКФ до $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ экскреция фосфора нефронами почки нарушается. Оставшиеся здоровые нефроны стараются компенсировать развивающуюся гиперфосфатемию до тех пор, пока СКФ не снизится до $< 25\text{--}40 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. При прогрессирующей ХБП, когда оставшиеся нефроны больше не могут в достаточной степени справляться с возрастающей фосфорной нагрузкой, выявляется гиперфосфатемия. Избыток фосфора в сыворотке крови приводит к гипокальциемии, что в свою очередь активирует кальций-чувствительный рецептор (CaR) паращитовидных желез. В результате паращитовидные железы продуцируют паратиреоидный гормон (ПТГ, *parathyroid hormone* – РТН). Также по мере снижения функции почек происходит снижение активности почечной 1α -гидроксилазы, которая отвечает за окончательную реакцию гидроксилирования при синтезе кальцитриола. При обострении ХБП почки менее способны выполнять 1α -гидроксилирование и, как следствие, уровень активного витамина D_3 падает, а уровень ПТГ в сыворотке крови повышается [20].

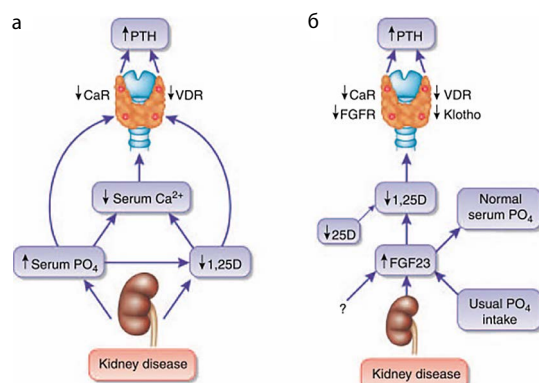
Тем не менее эта модель не объясняет, почему в большинстве клинических случаев при прогрессировании ХБП повышенный уровень ПТГ определяется и при относительно нормальном уровне кальция и фосфора в сыворотке крови. Кроме того, у доли пациентов уровень фосфата находится в рамках референсных значений вплоть до критического снижения СКФ [21].

Относительно недавно взгляд на развитие ВГПТ при ХБП изменился: выяснилась центральная роль фактора роста фибробластов-23 (*fibroblast growth factor 23* – FGF23) в регуляции метаболизма фосфора и витамина D [22]. FGF23 – гормон костного происхождения, который действует в основном на почки, вызывая фосфатурию и подавляя синтез $1,25$ -дигидроксивитамина D_3 . Уникальной особенностью FGF23 является то, что ему необходим белок Klotho в качестве облигатного корецептора. Система FGF23-Klotho необходима для поддержания гомеостаза фосфатов: FGF23 способен ингибировать 1α -гидроксилазу, тем самым тормозя синтез кальцитриола. Минеральные и костные нарушения, связанные с ХБП, можно рассматривать как серию событий, запускаемых компенсаторной реакцией системы FGF23-Klotho на избыточное потребление фосфата относительно остаточного количества нефронов. Более того, нарушение системы FGF23-Klotho вызывает задержку фосфата [23]. Таким образом, гиперпродукция FGF23 препятствует развитию гиперфосфатемии, начиная с самых ранних стадий ХБП, но, с другой стороны, FGF23 подавляет образование кальцитриола и способствует развитию ВГПТ (рис. 1) [24].

В рекомендациях признана возможность раннего начала медикаментозного лечения ВГПТ при ХБП, начиная уже с ее 3-й стадии, с помощью активаторов рецепторов витамина D (*vitamin D receptor* – VDR), в том числе парикальцитол. Применение указанных препаратов, по данным контролируемых исследований, позволяет уменьшить вероятность наступления большинства исходов ХБП, в том числе сердечно-сосудистых, при этом именно парикальцитол в большей степени оказывает эффект в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [26], а также в сопоставлении с альфакальцидолом или кальцитриолом может оказаться более эффективным с точки зрения контроля ВГПТ [27].

Рис. 1. Патогенез нарушения минерального обмена при ХБП:

а – традиционный взгляд на механизмы развития ВГПТ при запущенной ХБП; б – обновленное представление о механизмах, которые инициируют ВГПТ при ХБП; подчеркивает центральную роль FGF23 [25].



Примечание. Serum Ca – кальций сыворотки крови, serum PO₄ – фосфор сыворотки крови, 1,25D – кальцитриол, kidney disease – поражение почек, FGFR – рецептор FGF, 25D – кальциферол, usual PO₄ intake – обычное поступление фосфора.

Установлено, что положительное влияние парикальцитола на долгосрочный прогноз пациентов с ХБП может иметь также и другие составляющие: наряду с собственно коррекцией ВГПТ и его последствий к ним относятся опосредованное уменьшение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, торможение сосудистой пролиферации и развития гипертрофии левого желудочка [28]. Показано [29], что применение парикальцитола при ХБП 3–4-й стадии приводит к улучшению функции эндотелия, что подтверждается достоверным по сравнению с не получающими данный препарат пациентами приростом эндотелийзависимой вазодилатации. В течение 1 года применения парикальцитола у пациентов с ХБП 3–5-й стадии и артериальной гипертензией удалось добиться уменьшения жесткости сосудистой стенки, что подтверждалось достоверным снижением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны [30]. С положительным влиянием на функцию эндотелия и, как следствие, на гломерулярную гемодинамику также может быть связана установленная в небольшом клиническом исследовании [31] способность парикальцитола уменьшать мочевую экскрецию альбумина. Долгосрочное положительное влияние парикальцитола на состояние сосудистой стенки у пациентов с ХБП подтверждается наблюдаемыми при его применении снижением уровня паратгормона с одновременным ростом активности FGF23 и соответствующей динамикой фосфорно-кальциевого производства [32]. Следует еще раз подчеркнуть важность своевременной медикаментозной коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП, своевременности диагностики ВГПТ и назначения активаторов VDR, из которых парикальцитол в настоящее время обладает одной из наибольших доказательных баз с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у пациентов на всех стадиях ХБП.

Другая точка приложения при лечении ВГПТ – это предупреждение гиперфосфатемии. Повышенный уровень фосфата в сыворотке крови признан основным фактором риска сердечно-сосудистых событий при ХБП C2–C4 [33]. Результаты крупных метаанализов показали, что при повышении концентрации фосфата в сыворотке крови существенно возрастает смертность у пациентов, страдающих ХБП. Рутинное назначение препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП C2–C5 не рекомендуется. Лечение начинают на ранних этапах ХБП, даже если СКФ еще нормальная, с ограничения поступления фосфата с пищей. Однако при неэффективности

диеты и прогрессирующей гиперфосфатемии препаратом выбора является севеламер, поскольку он не содержит ионов кальция, что особенно важно при лечении диализных пациентов. Также в клинических рекомендациях отражена необходимость назначения севеламера при ХБП С5Д. Данная рекомендация основана на результатах нескольких метаанализов, показавших заметное снижение риска смерти от всех причин на 22–60%.

Механизм действия севеламера связан с его способностью соединяться с ионами фосфора. Севеламер – это невсасывающийся фосфорсвязывающий полимер, состоящий из множества аминогрупп, разделенных одним атомом углерода, который протонируется в желудке. Эти протонированные аминогруппы связывают отрицательно заряженные ионы фосфата, поступающие с пищей в кишечник. Таким образом, снижается всасывание фосфора в кишечнике и уменьшается его концентрация в сыворотке крови.

Севеламер показал значительное снижение уровней уратов в сыворотке крови у пациентов на поддерживающем гемодиализе с гиперурикемией. Механизм связан с тем, что препарат способствует адсорбировать ураты в просвете кишечника, поскольку изменение уратов коррелировало с изменением фосфата и кальция. Это говорит о том, что препарат может служить полезным лекарством для пациентов, находящихся на гемодиализе [34].

С другой стороны, раннее назначение севеламера у пациентов с нормальным уровнем фосфатов носит превентивный характер. Установлено, что уровни ПТГ и FGF23 повышаются на ранних стадиях ХБП до возникновения гиперфосфатемии. Краткосрочное исследование, проведенное R. Oliveira и соавт., показало, что севеламер не только снижает сывороточный ПТГ и содержание фосфата в моче, но и уровень FGF23 в сыворотке крови [35]. Таким образом, севеламер подходит как для диализных пациентов, так и для профилактики развития ВГПТ у пациентов с ХБП и нормофосфатемией.

Как уже говорилось ранее, сахарный диабет 2-го типа является одним из основных факторов риска развития ХБП. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании A. Brønden и соавт. пришли к выводу, что севеламер вызывал значительное плацебо-скорректированное снижение уровня глюкозы в плазме с сопутствующим снижением концентрации фактора роста фибробластов-19, усилением синтеза желчных кислот de novo, сдвигом в сторону более гидрофильного пула желчных кислот и усилением липогенеза. Кроме того, не наблюдалось опосредованного севеламером воздействия на состав кишечной микробиоты [36].

Установлено, что воспаление – фактор риска заболеваемости и смертности при ХБП, а также часть терминальной стадии хронической почечной недостаточности [37]. Одной из причин активации воспалительных реакций при ХБП является клеточная стенка бактерий. Показано, что севеламер связывает липополисахарид бактерий и желчные кислоты в кишечнике, что препятствует всасыванию инициаторов воспалительной реакции из просвета кишечника в системный кровоток [38]. Также севеламер снижает уровень эндотоксина в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие изменений в содержании С-реактивного белка, эндотоксинснижающий эффект севеламера может помочь ослабить воспалительный статус пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе [39].

ХБП – проблема, значение которой с позиции ее влияния на прогноз населения трудоспособного возраста в ближайшие годы будет только возрастать. Затратность заместительной почечной терапии и поддерживающего лечения пациентов с ХБП, особенно 3б–5-й стадии, дополняется неблагоприятным влиянием на продолжительность жизни сопряженных со стойким снижением СКФ сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим крайне важна

работа клиницистов по единым протоколам, которыми в настоящее время являются утвержденные Минздравом клинические рекомендации. Их соблюдение само по себе служит важнейшим гарантом качества оказания медицинской помощи и позволяет рассчитывать на существенное изменение судьбы пациентов с ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

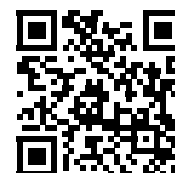
Литература/References

1. Glasscock RJ, Warnock DJ, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-11.
2. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829-37.
3. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражения почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ.* 2020;22:46-55 [Stoliarevich ES, Frolova NF, Artiukhina Llu, Variasin VV. Porazheniia почек pri Covid-19: klinicheskie i morfolozicheskie proiavleniia pochechnoi patologii u 220 patsientov, umershikh ot Covid-19. *Nefrologiia i dializ.* 2020;22:46-55 (in Russian)].
4. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2021;23(2):147-59 [Tomilina NA, Frolova NF, Artiukhina Llu, et al. COVID-19: sviaz' s patologiei почек. *Obzor literatury. Nefrologiia i dializ.* 2021;23(2):147-59 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
5. Heda R, Yazawa M, Shi M, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: retrospect, introspect and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1874-82.
6. Северова М.М., Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., и др. Клинико-патогенетическая характеристика кардиоренального синдрома при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2012;84(6):15-20 [Severova MM, Saginova EA, Gallyamov MG, et al. Clinicopathogenetic characteristics of cardiorenal syndrome in non-alcoholic fatty disease of the liver. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2012;84(6):15-20 (in Russian)].
7. Park H, Dawwas GK, Liu X, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med.* 2019;286(6):711-22.
8. Wijampreecha K, Thongprayoon K, Scribani M, et al. Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with non-alcoholic fatty liver in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(4):404-10.
9. Cai X, Sun L, Liu X, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211024361. DOI:10.1177/20406223211024361
10. Chinnadurai R, Ritchie J, Green D, Kalra PA. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):449-57.
11. Orth SR, Hallah SI. Smoking – a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients: absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):226-36.
12. Provenzano M, Serra R, Michael A, et al. Smoking habit as a risk amplifier in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):14778.
13. Lee S, Kang S, Joo YS, et al. Smoking, smoking cessation and progression of chronic kidney disease: results from KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(1):92-8.
14. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, et al.; CRIC Study Investigators. Healthy lifestyle and risk of chronic kidney disease progression, atherosclerotic events and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):412-24.
15. Jo W, Lee S, Joo YS, et al. Association of smoking with the incident CKD risk in general population: a community-based study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238111.
16. Rebholz CM, Young BA, Katz R, et al. Patterns of Beverages Consumed and Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(1):49-56.
17. Saldana TM, Basso O, Darden R, Sandler DP. Carbonated beverages and chronic kidney disease. *Epidemiology.* 2007;18(4):501-6.
18. Siquera JH, Mill JG, Velasquez-Melendez G, et al. Sugar-Sweetened Soft Drinks and Fructose Consumption Are Associated with Hyperuricemia: Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients.* 2018;10(8):281.
19. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Ссылка активна на 13.08.2021 [Khronicheskaya bolezni' почек (KhBP). *Klinicheskie rekomendatsii* 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Accessed: 13.08.2021 (in Russian)].
20. Tomasello S. Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum.* 2008;21(1):19-25. DOI:10.2337/diaspect.21.1.19
21. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.

22. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(6):463-8. DOI:10.1097/MNH.0b013e328331a8c8
23. Kuro-O M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl. 1):64-9. DOI:10.1007/s10157-016-1357-6
24. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1637-47.
25. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int*. 2010;78(10):947-9. DOI:10.1038/ki.2010.281
26. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen H. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with chronic hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):73-9.
27. Xie Yu, Su P, Sun Y, et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with chronic hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BCM Nephrol*. 2017;18(1):272.
28. Donate-Correa J, Domínguez-Pimentel V, Muros-de-Fuentes M, et al. Beneficial effects of selective vitamin D receptor activation by paricalcitol in chronic kidney disease. *Curr Drug Targets*. 2014;15(7):703-9.
29. Zoccali C, Curatola G, Pannucio V, et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension*. 2014;64(5):1004-11.
30. Giakoumis M, Tsiofis C, Dimitriasis K, et al. Effect of oral paricalcitol therapy of arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(2):108-13.
31. Hojs N, Bevs S, Balon BP, et al. Paricalcitol reduces proteinuria in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial*. 2013;17(4):368-72.
32. D'Arrigo G, Pizzini P, Cutrupi C, et al. FGF23 and the paricalcitol response to paricalcitol in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(2):e13196.
33. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):381-7. DOI:10.1681/ASN.2008040349
34. Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern Med*. 2009;48(6):415-20. DOI:10.2169/internalmedicine.48.1817
35. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286-91. DOI:10.2215/CJN.05420709
36. Brønden A, Mikkelsen K, Sonne DP, et al. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1623-31. DOI:10.1111/dom.13272
37. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-911. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x
38. Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: a potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney Int*. 2009;76(Suppl. 114):S20-5. DOI:10.1038/KI.2009.403
39. Lenglet A, Fabresse N, Taupin M, et al. Does the Administration of Sevelamer or Nicotinamide Modify Uremic Toxins or Endotoxemia in Chronic Hemodialysis Patients? *Drugs*. 2019;79:855-62. DOI:10.1007/s40265-019-01118-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Миокардит: диагностика и лечение в период пандемии

О.В. Благова✉, Е.А. Коган

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия новой коронавирусной инфекции, официально объявленная в начале 2020 г. и продолжающаяся до сих пор, привела к существенному росту числа миокардитов, привлекла внимание специалистов широкого профиля к этой проблеме и расставила в ней новые акценты. В острую фазу COVID-19 частота миокардита у наиболее тяжелых (погибших) больных оценивается на уровне 7,2%, однако его истинная частота при разных вариантах течения болезни неизвестна, прижизненная диагностика затруднена сложностями транспортировки пациентов в экспертные центры с целью выполнения магнитно-резонансной томографии сердца и эндомикардиальной биопсии. Определение уровня тропонина недостаточно специфично, из клинических признаков поражения сердца чаще всего регистрируются боли в грудной клетке, аритмии, выпот в полости перикарда (до 20%). Сердечно-сосудистые проявления в целом коррелируют с уровнем D-димера и прогнозом. Почти у 3/4 больных в острую фазу болезни выявляются повышенные титры антикардиальных антител, которые отражают системный иммунный ответ и являются одним из важных механизмов повреждения сердца. PHK SARS-CoV-2 обнаруживается в миокарде как во время COVID-19, так и в сроки до 6–8 мес после него, что сопровождается морфологической и клинической картиной подострого/хронического постковидного миокардита. Его основными проявлениями являются аритмии и дилатация камер сердца с падением сократимости. COVID-19 может приводить к существенному утяжелению течения предшествующего миокардита в отсутствие базисной терапии, но у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, протекает относительно благоприятно и, как правило, не приводит к обострению миокардита. Коронавирус нового типа (SARS-CoV-2) является этиологическим фактором не только острого миокардита в исходную (собственно инфекционную) фазу болезни, но и подострого (в сроки от 1 до 3 мес), а также хронического постковидного миокардита, обусловленных не только персистенцией вируса в миокарде, но в первую очередь – выраженными аутоиммунными реакциями, что требует определения показаний к иммуносупрессивной терапии, ее объема и длительности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, антикардиальные антитела, эндомикардиальная биопсия, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Благова О.В., Коган Е.А. Миокардит: диагностика и лечение в период пандемии. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 742–749. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200668

REVIEW

Myocarditis: diagnosis and treatment in a period of pandemic

Olga V. Blagova✉, Evgenyia A. Kogan

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The novel coronavirus infection pandemic, officially declared in early 2020 and has been continuing till now, led to a significant increase in the rate of myocarditis, drew the attention of multi-discipline specialist to this problem and set new accents in it. In the acute phase of COVID-19, the rate of myocarditis in the most severe (dead) patients is estimated to be 7.2%, however, its real prevalence in different course of the disease is unknown; life-time diagnostics is complicated by the difficulties of transporting patients to expert centers for cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. A troponin test is not sufficiently specific; chest pain, arrhythmias, and pericardial effusion are most common findings indicating heart damage (up to 20%). Cardiovascular signs and symptoms generally correlate with D-dimer levels and prognosis. In the acute phase of the disease, elevated anticardiac antibody titers are detected in almost 3/4 of patients, that reflect the systemic immune response and is one of the important mechanisms of heart damage. SARS-CoV-2 RNA is revealed in the myocardium both during COVID-19 and up to 6–8 months after it, that is accompanied by the morphological and clinical signs of subacute/chronic post-COVID myocarditis. Its main manifestations are arrhythmias and heart chamber dilation with impaired contractility. COVID-19 can lead to a significant worsening of symptoms of pre-existing myocarditis if there is no basic therapy, but in patients taking immunosuppressive therapy, its course is relatively favorable and usually does not lead to an exacerbation of myocarditis. A novel coronavirus (SARS-CoV-2) is an etiological factor not only for acute myocarditis in the initial (infectious) phase of the disease, but also for subacute (within 1 to 3 months) and chronic post-COVID myocarditis, which are due to not only the virus persistence in the myocardium, but, mainly, due to autoimmune reactions, which requires the determination of indications for immunosuppressive therapy, its volume and duration.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, anticardiac antibody, endomyocardial biopsy, immunosuppressive therapy

For citation: Blagova OV, Kogan EA. Myocarditis: diagnosis and treatment in a period of pandemic. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 742–749. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200668

Введение

Продолжающаяся уже второй год пандемия новой коронавирусной инфекции, безусловно, сделала проблему миокардита еще более актуальной, чем всегда. Если обычно об этом диагнозе задумывались преимущественно кардиоло-

ги и интернисты, то в 2020 г. самый широкий круг врачей, непосредственно столкнувшихся с больными COVID-19, был невольно вовлечен в эту проблему. Достаточно сказать, что наш первый больной с тяжелой коронавирусной пневмонией и верифицированным (к сожалению, посмертно)

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Благова Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: blagovao@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5253-793X

Коган Евгения Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1107-3753

✉ **Olga V. Blagova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: blagovao@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5253-793X

Evgenyia A. Kogan – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1107-3753

миокардитом находился на лечении в инфекционном отделении под руководством хирурга-гинеколога [1].

Однако развитие острого миокардита на высоте коронавирусной инфекции и его дифференцировка от других вариантов острого повреждения миокарда в рамках COVID-19 – лишь один из аспектов проблемы. Для нас как для специалистов, длительно работающих с заболеваниями миокарда, серьезным испытанием стало ведение пациентов с существовавшим ранее, исходно некоронавирусным хроническим миокардитом, которые находятся на поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и на этом фоне переносят COVID-19. Встали вопросы о влиянии базисной терапии миокардита на течение коронавирусной инфекции, о возможности обострения миокардита, изменении характера его течения.

Наконец, в последние месяцы мы столкнулись с заболеванием, которое условно (но, вероятно, совершенно обоснованно) обозначаем как постковидный миокардит. Пациенты обращаются спустя несколько недель, а чаще месяцев после COVID-19 в связи с появлением разнообразной кардиальной симптоматики (одышки, других проявлений сердечной недостаточности, аритмий), а также различных изменений в анализах крови и по данным инструментальных обследований (в частности, эхокардиографии – ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии – МРТ), которые трактуются как проявления миокардита. Во многих случаях это предположение подтверждается, и необходимо вырабатывать стратегию ведения подобных больных.

Обсуждению этих вопросов с привлечением данных литературы и анализом собственного клинического опыта будет посвящена данная публикация.

Диагностика миокардита в условиях пандемии

Основной проблемой диагностики любого миокардита является сложность применения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), которая остается «золотым стандартом» верификации этого заболевания. Мнения европейских и американских экспертов, имеющих наибольший опыт выполнения биопсии, расходятся. Если основной европейский документ, регламентирующий диагностику миокардита (рекомендации 2013 г.), фактически исключает возможность постановки диагноза и тем более назначения базисной терапии миокардита в отсутствие биопсии [2], то американские специалисты подходят к этому вопросу менее категорично, обговаривая показания к ЭМБ [3]. Правда, на деле эти показания тоже охватывают большую часть случаев подозрения на миокардит, протекающий достаточно тяжело (что не позволяет ограничиться исключительно кардиотропной терапией).

Европейские рекомендации не обновлялись с 2013 г., однако в 2020 г. была издана монография «Myocarditis», авторами которой стали фактически те же эксперты [4]. Ее как раз и можно рассматривать как последний свод мнений лидеров направления – доказательная база существенно не увеличилась (многоцентровых рандомизированных исследований миокардитов как не было, так и нет, чему есть объективные причины), однако в ведущих европейских центрах продолжался анализ собственных регистров, который позволил перепроверить существующие положения (об эффективности ИСТ в лечении вирус-негативного лимфоцитарного миокардита – ЛМ, например) и несколько иначе расставить акценты [5–7]. В частности, наиболее важным вектором последних лет нам представляется постепенный отказ от абсолютного запрета на проведение ИСТ у любых вирус-позитивных больных [8, 9]. Именно необходимость исключить наличие вирусного генома, который обнаруживается примерно у 1/2 больных с тяжелым миокардитом, для начала ИСТ (и невозможность сделать это неинвазивными методами) рассматривалась до сих пор как ведущее показание к ЭМБ [2].

Вместе с тем до 50–70% вирусов, обнаруживаемых в миокарде больных с миокардитом (а также с другими болезнями сердца и даже без таковых), составляет парвовирус В19, этиологическая и патогенетическая роль которого в развитии и поддержании миокардита далеко не ясна [10]. Несмотря на относительно недавнее обнаружение этого вируса, уже не первый год высказывается гипотеза о его пребывании при миокарде в качестве «невинного свидетеля». В ее пользу говорят многочисленные факты обнаружения вируса в самых разных тканях организма, в миокарде без признаков воспаления и т.д. Кроме того, в ряде исследований не отмечено влияния вирусной нагрузки на клиническую картину [11], хотя в других работах оно прослеживается. Так, в работах из клиники Шарите примерно у 1/3 парвовирус-позитивных больных установлены признаки активности вируса (выявлена не только ДНК, но и РНК), которые четко коррелировали со степенью систолической дисфункции и прогнозом [12].

Во всяком случае, в целом доля пациентов с активной парвовирусной инфекцией и другими вирусами в миокарде (герпетическими, энтеро-, аденовирусами) не столь высока (примерно можно оценить ее на уровне не более 10%), чтобы заведомо отказываться от лечения миокардита при невозможности исключить активность вирусов. Последствия такого отказа хорошо известны: в отсутствие ИСТ вирус-негативный ЛМ с выраженной систолической дисфункцией прогрессирует с достоверно более частым развитием неблагоприятных исходов в сравнении с больными на ИСТ [5–7].

К концу 2020 г. четко сформировалось понимание того, что роль вирусов может быть очень разной – еще в одном согласованном документе ведущих экспертов впервые выделены пять различных моделей вирусного миокардита: собственно вирусный (обычно острый), вирус-позитивный (обычно хронический), а также вирусиндуцированный, в том числе вирусопосредованный (вследствие прямого цитотоксического действия на миокард), и миокардит, запущенный вирусом в качестве триггера (иммунноопосредованный) [13]. К последней категории отнесен и коронавирусный миокардит. Понятно, что в клинической практике столь дифференцированный подход далеко не всегда будет осуществим, однако он показывает очевидное стремление уйти от категоричных императивов в отношении лечения миокардита, так или иначе ассоциированного с вирусной инфекцией.

В 2020 г. приняты Российские рекомендации по миокардиту, в которых делается попытка взвешенного решения вопроса об обязательности ЭМБ с учетом российских реалий – протяженности страны и невозможности выполнения ЭМБ в большинстве ее регионов. Оптимальным видится направление больных с наиболее тяжелыми формами миокардита на обследование и лечение в специализированные центры, однако для всех пациентов это вряд ли окажется возможным, как и повсеместное развитие центров, выполняющих и анализирующих данные ЭМБ, и для части больных необходимо использовать возможности неинвазивной верификации диагноза.

В период пандемии выполнение ЭМБ столкнулось с еще большими трудностями. В частности, европейские авторы пишут о том, что развитие симптоматики миокардита во время респираторной инфекции требует прежде всего изоляции больного и исключения/подтверждения новой коронавирусной инфекции [14]. Это неизбежно приводит к потере времени, а в случае подтверждения диагноза COVID-19 – к невозможности своевременного выполнения ЭМБ в большинстве COVID-госпиталей. Несколько проще обстоит дело с проведением МРТ сердца, чем и обусловлено, очевидно, преобладание описаний COVID-миокардита, диагностированного исключительно неинвазивно, с использованием МРТ и биомаркеров. Эти работы вызвали скепсис и крити-

ку ведущих апологетов биопсии, однако таковы реалии сегодняшнего дня. Пандемия лишь обострила существующие сложности и противоречия.

Острый миокардит у больных с активной фазой инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Обозначив в подзаголовке активную фазу инфекции, мы считаем необходимым подчеркнуть, что накопилось уже немало сведений о возможности длительного течения болезни и развитии многочисленных осложнений по окончании острой фазы COVID-19. Однако неоспоримым уже итогом интенсивных исследований 2020 г. можно считать в первую очередь полученные многими авторами доказательства развития миокардита именно в острую фазу COVID-19.

Как уже отмечено, в первые месяцы пандемии этот факт вызывал большие сомнения. В комментариях к первым клиническим наблюдениям миокардита, еще не подтвержденным морфологически, высказывались предположения о возможной этиологической роли других (не установленных без биопсии) вирусов, о многочисленных невоспалительных механизмах повреждения миокарда в рамках COVID-19 (гипоксия, оксидативный стресс, сепсис и пр.). Первые попытки применения прижизненной биопсии у больных с клиническим подозрением на коронавирусный миокардит показали либо отсутствие выраженной клеточной инфильтрации при наличии коронавируса в макрофагах [15], либо отсутствие вирусной РНК при наличии морфологических признаков миокардита [16]. В одном из первых аутопсийных случаев был описан очень своеобразный эозинофильный миокардит у внезапно погибшего при явлениях COVID-19 молодого пациента, при этом вируса в миокарде не описано [17].

Это дало основания уже в первые месяцы пандемии говорить как минимум о шести сценариях воспалительного поражения сердца:

- SARS-CoV-2-позитивном ЛМ, обусловленном внедрением вируса непосредственно в кардиомиоциты;
- персистенции вируса в миокарде с воспалением низкой степени, а также с эндотелиитом (как весьма характерной формой коронавирусного поражения);
- SARS-CoV-2-негативном ЛМ;
- повреждении миокарда в рамках индуцированного вирусом цитокинового шторма (с высвобождением интерлейкина-6 и пр.);
- дисфункции миокарда вследствие воздействия аутоантител в отсутствие коронавируса [18].

Однако этот перечень в июне представлял собой скорее спектр обоснованных гипотез, чем точно установленные факты.

Все точки над «i» в отношении миокардита поставили, на наш взгляд, опубликованные в конце мая и позднее работы хорошо известных авторов из клиники Шарите под руководством Н.-П. Schultheiss. Именно в этих работах впервые было убедительно показано одновременное выявление морфологических признаков миокардита и РНК SARS-CoV-2 в миокарде. Так, в серии из 104 прижизненных ЭМБ у пациентов с систолической дисфункцией миокарда в 5 случаях выявлен именно коронавирусный миокардит, причем клиническая картина варьировала от типичного острого миокардита до «необъяснимой» сердечной недостаточности [19]. В дальнейшем SARS-CoV-2-позитивный острый миокардит был верифицирован у больных с отрицательными результатами исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20].

Практически в то же время нами было опубликовано описание первой серии миокардитов, диагностированных при аутопсийном исследовании больных, погибших от коронавирусной пневмонии [1]. На момент публикации мы не имели еще результатов вирусологического исследова-

ния (диагноз миокардита был подтвержден иммуногистохимически), однако позднее методом ПЦР было установлено наличие РНК SARS-CoV-2 во всех случаях острого миокардита [21]. В предшествующей этим публикациям личной переписке Н.-П. Schultheiss подтвердил сходство наблюдавшейся нами морфологической картины. Среди наиболее характерных особенностей коронавирусного миокардита следует отметить нередкость его сочетания с эндо- и перикардитом, развитие коронарита и эндотелиита с тромбозом микрососудов и вторичным ишемическим повреждением кардиомиоцитов, пристеночный тромбоз эндокарда, лимфоцитарный характер инфильтрации в мио-, эндо- и перикарде, а также повышение экспрессии маркеров врожденного противовирусного иммунитета (toll-like-рецепторов 4 и 9-го типа), что подтверждает вирусно-иммунную природу воспаления.

Во время работы в COVID-госпитале Сеченовского Университета (апрель – июнь 2020 г.) мы не выполняли ЭМБ в связи с техническими сложностями, однако провели неинвазивный анализ когорты пациентов с пневмонией, проходивших лечение в нашем (перепрофилированном в инфекционное) отделении [22]. Несмотря на относительно небольшое число больных (n=86) и отсутствие специального отбора, мы выявили различные сердечно-сосудистые симптомы у 45,3% пациентов и установили их четкую корреляцию с максимальным уровнем D-димера (что доказывает возможную роль протромбогенных механизмов в поражении сердца), а также с неблагоприятным прогнозом. Не всегда можно было четко установить этиологическую и патогенетическую связь симптомов с COVID-19, однако наиболее убедительно в этом смысле выглядели впервые возникшие аритмии и выпот в полости перикарда. В то же время развития тяжелой дисфункции левого желудочка с падением фракции выброса (ФВ) мы не наблюдали (ЭхоКГ выполнялась не всем больным, но лишь при наличии клинических показаний).

Кроме того, нами ни разу не было отмечено значимого повышения уровня тропонина, в том числе и у больных с клиническим подозрением на коронавирусный миокардит. В первые месяцы пандемии именно уровню тропонина придавалось основное значение в неинвазивной диагностике острого повреждения сердца при COVID-19, однако последующие исследования показали недостаточную специфичность этого биомаркера, который может отражать не столько миокардит, сколько другие проявления тяжелой коронавирусной инфекции (системные и легочные эмболии, инсульты, коронарный микротромбоз и т.д.). По разным данным, частота повышения уровня тропонина в отделениях интенсивной терапии достигает 16–49% [23].

Наиболее интересным результатом нашего исследования представляется обнаружение повышенных титров антикардиальных антител у 73,5% из 34 обследованных больных [22]. Забор крови проводился в 1-й день госпитализации слепым методом, независимо от тяжести пневмонии и наличия кардиальных симптомов. В результате мы выявили достоверную корреляцию уровня антител как с общей лабораторной активностью болезни (С-реактивный белок – СРБ, лактатдегидрогеназа и пр.), тяжестью пневмонии и дыхательной недостаточности, так и с признаками поражения сердца (болями в области сердца, снижением вольтажа комплексов QRS, мерцательной аритмией, выпотом в перикарде) и прогнозом (развитием летальных исходов). Эти данные позволяют нам предполагать участие антикардиальных антител в системном иммуновоспалительном ответе, а также в патогенезе воспалительного поражения сердца (миокардита).

Несмотря на то, что роль аутоантител в поражении сердца предполагалась экспертами еще весной 2020 г., других подтверждающих эту гипотезу исследований до настоящего времени нет. Безусловно, большой интерес представляет оценка в динамике как уровня антител, так и кардиальных

симптомов. Этот механизм, по аналогии с другими вирусиндуцированными миокардитами, может быть одним из ключевых в хронизации воспаления и персистенции миокардита даже в случае элиминации вирусного генома из миокарда, что предполагает прямые выходы на соответствующую патогенетическую терапию.

В настоящее время никаких определенных рекомендаций по лечению острого коронавирусного миокардита не разработано. В описаниях отдельных клинических случаев встречаются упоминания самых разных лекарственных препаратов (от лопинавира/ритонавира и внутривенных иммуноглобулинов до успешного применения тоцилизумаба, гидроксихлорохина и пульс-терапии кортикостероидами [24]). В обзорных работах предполагается также возможность применения ремдесивира, антиковидной плазмы, интерферона β [25]. Однако, по мнению ведущих специалистов по проблеме миокардита, доказательств эффективности той или иной специфической терапии в отношении коронавирусного миокардита пока нет [26]. Большинство экспертов соглашаются с целесообразностью использования стандартной кардиотропной терапии.

В завершение анализа острого миокардита при COVID-19 отметим, что, несмотря на лавинообразное нарастание количества публикаций на эту тему во второй половине 2020 и начале 2021 г., все они носят преимущественно обзорный характер; оригинальных работ, выполненных с применением ЭМБ, по-прежнему практически нет. Тем более отсутствуют (как и традиционно в проблеме миокардитов) более или менее крупные когортные рандомизированные исследования, в которых изучались бы подходы к диагностике и лечению морфологически верифицированного миокардита. При ретроспективном анализе 277 аутопсийных исследований частота миокардита при COVID-19 оценивается на уровне 7,2% [27], однако это были пациенты с наиболее тяжелым течением коронавирусной инфекции и разной выраженностью клинических симптомов миокардита. Истинная его частота среди всех пациентов с COVID-19 остается неизвестной.

Постковидный (подострый, хронический?) миокардит

Можно без преувеличения сказать, что в последние месяцы проблема персистирующего поражения миокарда у больных, перенесших новую коронарную инфекцию, стала наиболее актуальной в нашей клинической практике и явилась ожидаемым (хотя и не в такой степени) продолжением проблемы острого SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита. Мы почувствовали это в первый же месяц после возвращения кардиологического отделения к обычной работе, и тенденция эта только нарастает.

Термин «постковидный миокардит» пока не получил распространения в англоязычной литературе, хотя по отношению к другим последствиям COVID-19 приставка «пост-» довольно широко применяется, включая такое понятие, как «постковидный синдром». Нам представляется, что диагноз «постковидный миокардит» имеет полное право на существование и должен войти в широкую клиническую практику, как вошла, к сожалению, и сама болезнь, тем более что наши возможности в верификации этого диагноза существенно шире, чем в острую фазу COVID-19.

Прежде чем перейти к изложению собственных данных, отметим наиболее интересные зарубежные публикации на эту тему. Одними из первых о возможности постковидных аутоиммунных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы заговорили педиатры. Поскольку в целом COVID-19 протекает у детей существенно легче, чем у взрослых (по официальной московской статистике, ни один ребенок не погиб от этого заболевания), случаи тяжелого Kawasaki-подобного синдрома у детей вызвали особую обеспокоенность; при этом предполагается роль

иммунных комплексов в развитии заболевания, в терапии успешно применяются внутривенные иммуноглобулины, ацетилсалициловая кислота и в отдельных случаях – анакинра [28].

У взрослых вновь наиболее убедительными выглядят отдельные клинические случаи из клиники Шарите, которые показывают возможность не только острого, но и подострого, пограничного по морфологии SARS-CoV-2-позитивного миокардита, диагностированного при ЭМБ через месяц после острой симптоматики COVID-19 (в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца) [20, 29]. Через 3 нед после первой ЭМБ в миокарде были отмечены уменьшение морфологических признаков воспаления и элиминация вирусного генома в сочетании с клиническим улучшением. Таким образом, речь не идет в данном случае о длительной хронизации заболевания. Авторы отмечают большое сходство описанных случаев с другими постинфекционными миокардитами. Еще в одной публикации приводится описание сходного случая развития миокардита через 4 нед после начала COVID-19 с повторным возникновением лихорадки и признаков тонзиллита, при этом биопсия выявила вирус-негативный миокардит, разрешившийся самостоятельно [30].

Еще более интересным (в том числе с точки зрения лечения) представляется нам описание пациента, которому в январе 2020 г. при ЭМБ был поставлен диагноз вирус-негативного миокардита с васкулитом, в течение 2 мес проводилась ИСТ с хорошим клиническим эффектом, однако в апреле ретроспективно была заподозрена связь с перенесенной коронавирусной инфекцией, что и подтвердилось при исследовании миокарда на геном SARS-CoV-2 [31]. За этим последовала немедленная отмена ИСТ (врачи исходили из ее потенциальной небезопасности при персистенции вируса). Однако целесообразность такого решения вызывает у нас сомнения – напротив, хороший эффект ИСТ давал основания для продолжения лечения.

К моменту написания данной статьи (январь 2021 г.) мы располагали далеко не единичными наблюдениями миокардита, который расценивается нами как постковидный. В частности, анализ первых 10 случаев показал следующее. Соотношение мужчин и женщин было равным (по 5), средний возраст составил $53,4 \pm 11,7$ года (от 28 до 66 лет). Диагноз COVID-19 во всех случаях подтвержден (положительные результаты ПЦР в 40%, последующая сероконверсия у всех пациентов). Средний срок обращения после COVID-19 составил 5,5 [2; 7], от 2 до 8 мес. Диагноз миокардита подтвержден данными МРТ сердца у 8 больных и с помощью ЭМБ правого желудочка у 4 больных. При МРТ выявлено интра-/субэпикариальное отсроченное накопление, данных в пользу отека не было. Выполнялось ПЦР-исследование миокарда на SARS-CoV-2 и кардиотропные вирусы. Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий исключены у 9 больных (у 8 – при коронарографии, у 1 – при мультиспиральной компьютерной томографии).

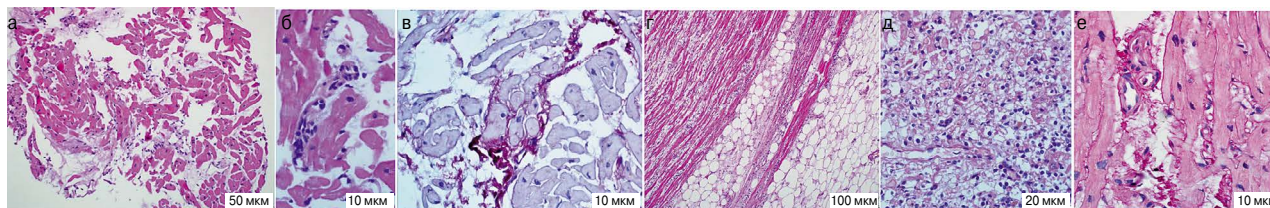
Клинически пациенты разделились на две подгруппы. У 4 больных симптомы повреждения сердца впервые возникли только после COVID-19: в одном случае это была частая желудочковая экстрасистолия (до 36 тыс./сут), в 3 – систолическая дисфункция с падением ФВ до 21–39% (табл. 1). Именно у этих пациентов можно говорить о постковидном миокардите в самом строгом смысле. Единственная ЭМБ в этой подгруппе выявила активный ЛМ, негативный по SARS-CoV-2 (нельзя исключить, что отрицательный ответ связан с минимальным объемом биоптата); рис. 1. У одного из пациентов миокардит сочетался с КТ-признаками аортита и высокой иммунновоспалительной активностью (стойкое повышение скорости оседания эритроцитов, СРБ), данных в пользу болезни Така-ясу, повышения уровней иммуноглобулина G₄ и антител

Таблица 1. Клинические и инструментальные данные больных с постковидным миокардитом

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пол	муж	жен	муж	жен	муж	муж	жен	муж	жен	муж
Возраст	56	46	64	45	66	44	55	54	28	66
Класс хронической сердечной недостаточности	3	3	3–4	3–4	3	3	3	2	0	3–4
Давность кардиологического анамнеза, мес	6	10	180	16	22	230	5	2	2	110
Срок после COVID-19, мес	6	5	4	2	7	7	8	6	2	1
ЭМБ	ЛМ	ГКМ	ЛМ	ЛМ	–	–	–	–	–	–
Вирус в миокарде	–	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Parvovirus B19						
MPT	–	+	+	–	+	+	+	+	+	+
Антикардиальные антитела	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	++
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	5,5	4,1	6,4	6,4	6,0	6,0	5,2	5,5	5,3	6,9
ФВ до COVID-19, %	N	51	40	50	41	40	N	N	N	48
ФВ левого желудочка, %	43	37	27	21	28	21	18	39	58	25
Мерцательная аритмия	–	–	Постоянная	–	Персистирующая	–	Персистирующая	–	–	–
Желудочковая экстрасистолия, тыс./сут			3		8	9			36	5
Неустойчивая желудочковая тахикардия	–	–	+	–	+	+	–	–	+	+
ЭКС/ИКД	–	ЭКС	ИКД	–	–	–	–	–	–	–
Смерть	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. N – норма, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Рис. 1. Морфологическое исследование миокарда у больных с постковидным миокардитом. ЭМБ правого желудочка (а, б, в, е), аутопсийное исследование правого желудочка (з, д); окраска гематоксилин-эозином (а, б, з, д) и по ван Гизону (в, е); а, б – пациент 1: миокардит, начавшийся через 2 нед после COVID-19, биопсия проведена через 6 мес; РНК SARS-CoV-2 не обнаружена, лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерстиции с дистрофией кардиомиоцитов (а), признаки васкулита с эндотелиитом (б); в, е – пациентка 4: миокардит с давностью анамнеза 16 мес и выраженным нарастанием его тяжести после COVID-19, перенесенной за 2 мес до биопсии, РНК SARS-CoV-2 обнаружена; междуточечный ЛМ с лизисом отдельных кардиомиоцитов, васкулитом (е), перимускулярным склерозом (в); з, д – пациентка 2: ГКМ общей давностью 11 мес, биопсия через 5 мес после COVID-19, резко усугубившего течение болезни; РНК SARS-CoV-2 обнаружена; диффузная лимфоцитарная инфильтрация с единичными гигантскими многоядерными клетками (д), фиброзно-жировым замещением миокарда как основой тяжелых нарушений ритма и проводимости (з).



к цитоплазме нейтрофилов пока не получено. Тем не менее в литературе уже описаны случаи дебюта системных иммунных заболеваний после COVID-19 [32], что не позволяет исключить подобного сценария и у нашего пациента. У оставшихся 6 больных дисфункция миокарда возникла раньше, однако диагноз миокардита был верифицирован только после COVID-19, во всех случаях отмечено значительное утяжеление дисфункции миокарда: нарастание тяжести сердечной недостаточности с падением ФВ, выраженности желудочковой эктопии, развитие устойчивой мерцательной аритмии (n=2), выпота в перикарде (n=2). Ни в одном случае ИСТ на момент развития COVID-19 не проводилась. Морфологическое исследование выявило ЛМ (n=3) и гигантоклеточный миокардит – ГКМ (n=1), позитивный по SARS-CoV-2 (n=2), Parvovirus B19 (n=1), а также эндокардит с пристеночным тромбозом (n=2), который не выявлялся визуализирующими методами (см. рис. 1).

Как минимум в одном случае фоном для развития постковидного миокардита послужила первичная (генетически детерминированная) кардиомиопатия – в настоящее время проводится ДНК-диагностика гемохроматоза, аритмогенной дисплазии правого желудочка. У других пациентов

этой подгруппы анамнез позволяет предполагать, что исходная дисфункция миокарда развилась вследствие миокардита, однако течение его в отсутствие базисной терапии радикально изменилось именно после COVID-19. Наиболее ярким примером служит прогрессирование ГКМ с развитием немого предсердия и аритмической смерти.

Таким образом, COVID-19 может приводить к развитию как подострого, так и хронического миокардита разной степени тяжести. Еще раз подчеркнем, что до сих пор в литературе не описаны случаи столь длительной (до 6–8 мес после острой фазы) персистенции коронавируса в миокарде с развитием стойкого тяжелого миокардита, которые мы наблюдали в нашей когорте. Постковидный миокардит имеет типичные черты вирусно-иммунного миокардита (с элиминацией вируса из миокарда или его персистенцией) и протекает в двух основных клинических формах – изолированной аритмической и с систолической дисфункцией. Значительную (возможно, определяющую) роль в развитии и поддержании такого миокардита имеют аутоиммунные механизмы: средний и высокий уровень антикардиальных антител выявлен в 90% случаев, признаки системного поражения – как минимум у 2 пациентов. С учетом отсутствия

до настоящего времени антикоронавирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью особенно остро встает вопрос о назначении ИСТ. В представленной когорте она начата 6 из 10 пациентов, остальным планируется выполнение ЭМБ при отсутствии эффекта от стандартной терапии.

Все, что известно на сегодня о COVID-19 вообще и постковидном миокардите в частности, позволяет предполагать, что именно ИСТ, наряду со стандартной кардиотропной терапией, должна стать основой лечения такого миокардита. Очевидна ведущая роль аутоиммунных механизмов в его формировании и поддержании (virus-triggered myocarditis, кардиоотоксичный тип воздействия вируса, согласно терминологии европейских экспертов [9, 13]). У части больных ранний постковидный миокардит развивался на второй волне лихорадки (через 3–4 нед от начала болезни), сопровождался нарастанием уровня СРБ без усугубления пневмонии. Есть все основания думать о своеобразной аутоиммунной фазе по крайней мере у части больных. Кроме того, кортикостероиды – единственный класс препаратов, для которых доказано положительное влияние на прогноз больных с COVID-19 в целом, причем речь идет об их применении в острую фазу, когда активность вируса максимальна [33]. Наш первый опыт в лечении постковидного миокардита полностью подтверждает целесообразность и безопасность применения ИСТ.

SARS-CoV-2-индуцированный перикардит

С еще большим основанием это можно сказать и о SARS-CoV-2-индуцированном перикардите. Это осложнение не только является одним из частых кардиальных проявлений острой фазы COVID-19 (к примеру, мы выявили выпот в полости перикарда у 20% обследованных с помощью ЭхоКГ [22]), но и нередко сохраняется в ранний постковидный период (до 1–3 мес). Поражение перикарда может протекать как изолированно, так и в сочетании с признаками миокардита. Располагая целым рядом таких наблюдений, отметим, что для них весьма характерны высокая иммуновоспалительная активность (стойкое повышение уровня СРБ, скорости оседания эритроцитов, в ряде случаев – лихорадка) и хороший эффект системных кортикостероидов. В отдельных случаях именно перикардит становился основанием для пролонгированной стероидной терапии (дозы при этом требуются невысокие, с постепенной отменой). В литературе подобные наблюдения также описаны, включая хороший эффект кортикостероидов [34].

В заключение этого раздела коснемся МРТ-находок после COVID-19. Определенный резонанс (особенно среди специалистов по лучевой диагностике) вызвал анализ данных МРТ сердца (n=100), проведенной в среднем на 71-й день после развития симптомов [35]. В сравнении с контрольной группой достоверно чаще выявлялись самые разнообразные отклонения, от разных типов отсроченного контрастирования (20–32%) до изменений в режимах нативного T1 и T2 (73 и 60%), снижения ФВ (7%) и выпота в полости перикарда (20%). При этом лишь у 3 пациентов с наиболее яркой клинической картиной проведена ЭМБ, подтвердившая наличие миокардита, в остальных случаях клиническая трактовка выявленных изменений затруднительна и, во всяком случае, они не могут стать основанием для назначения базисной терапии.

Нам приходится сталкиваться с вопросами врачей и пациентов, у которых выявляют подобные изменения на МРТ и направляют к нам с диагнозом «миокардит». В отсутствие каких-либо клинических проявлений (нарушений ритма, сердечной недостаточности, бессимптомного снижения ФВ или выпота в перикарде), а также при нормальных титрах антикардиальных антител мы ограничиваемся наблюдением. Следует отметить, что очень многие пациенты с кардиологическим анамнезом отмечают ухуд-

шение как общего самочувствия, так и сердечно-сосудистых симптомов в разные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции (причем независимо от ее тяжести). Каждый такой случай требует индивидуального подхода и далеко не всегда означает, что причиной ухудшения является именно миокардит.

COVID-19 у больных с ранее диагностированным хроническим миокардитом: течение миокардита и коронавирусной инфекции

Хотя пациенты с миокардитом, исходно не связанным с коронавирусной инфекцией и возникшим задолго до нее, намного превышают по общему числу больных с собственным постковидным миокардитом, в литературе практически отсутствуют исследования особенностей течения хронического миокардита в период пандемии. Здесь нам видится три важных аспекта:

- 1) риск обострения миокардита вследствие инфекции SARS-CoV-2;
- 2) риск более тяжелого течения COVID-19 на фоне миокардита;
- 3) влияние базисной (как правило, иммуносупрессивной) терапии миокардита на течение COVID-19.

Конечно, можно проводить аналогии с другими группами аутоиммунных заболеваний (в первую очередь системных), по которым такие исследования имеются. В крупном итальянском многоцентровом исследовании оценивались 6-недельные исходы COVID-19 у 1641 пациента с системными иммунными заболеваниями: заболеваемость коронавирусной инфекцией оказалась достоверно выше, чем в общей итальянской популяции, у пациентов как с диффузными заболеваниями соединительной ткани, так и с разными артритами, причем внутри этих групп заболеваемость оказалась выше у больных, не получавших базисной терапии (чаще всего гидроксихлорохина и метотрексата) [36]. Данные другого регистра (600 больных из 40 стран) говорят о 9% смертности ревматологических пациентов от COVID-19 и о повышенном риске госпитализаций при базисной терапии преднизолоном в дозе от 10 мг/сут [37].

Однако ситуация с хроническим миокардитом особая, поскольку существенное влияние на течение коронавирусной инфекции может оказывать не только базисная ИСТ, но и сам характер органного поражения – сердечная недостаточность как неблагоприятный фон для COVID-19 и, с другой стороны, прямая тропность коронавируса к ранее скомпрометированному миокарду. Удалось обнаружить единственное описание рецидива фульминантного миокардита на фоне COVID-19 через 5 лет после первого эпизода – оба обострения были подтверждены с помощью ЭМБ, вирусный геном в миокарде не обнаружен, поддерживающая ИСТ не проводилась [38]. Наш первый опыт лечения коронавирусной пневмонии у пациентов с миокардитом, получавших ИСТ, проанализирован в отдельных публикациях [39, 40]; предварительные выводы этого анализа получили полное подтверждение и развитие во время второй волны болезни.

Если весной лишь единичные из нескольких сотен наших пациентов с разными формами миокардита сообщили о случаях заболевания COVID-19, то осенью-зимой этого года число переболевших превысило три десятка. Абсолютное большинство из них на момент заболевания находились на поддерживающей ИСТ, включавшей малые дозы метилпреднизолона (как правило, 4 мг/сут) в сочетании с цитостатиком (азатиоприном, микофенолата мофетилем), реже – монотерапию кортикостероидами или гидроксихлорохином. Ни в одном из известных нам случаев заболевания COVID-19 не закончилось фатально. О клинически значимом обострении миокардита можно говорить лишь у единичных больных. Госпитализация в связи с корона-

вирусной инфекцией потребовалась менее чем 1/2 пациентов, длительная неинвазивная кислородная поддержка – лишь в одном из известных нам случаев.

Безусловно, эти данные не могут претендовать на роль полноценной статистики и требуют более тщательного анализа. Однако хотелось бы отметить особенности ведения таких больных, которые выработались в течение этого года. Прежде всего базисная терапия кортикостероидами продолжалась, а в тех случаях, когда к моменту развития COVID-19 она была отменена, вновь ненадолго назначались системные стероиды в дозах, несколько превышавших поддерживающие (8–12 мг метилпреднизолона). Плановые дозы тоже временно повышались до этого уровня у части больных. Терапия гидроксихлорохином продолжалась (с увеличением дозы или нет), цитостатики во всех случаях отменялись до полной нормализации температуры и общего анализа крови. С первых дней болезни назначались антибиотики (как правило, амоксилав, левофлоксацин, при нетяжелых формах миокардита и COVID-19 – кларитромицин или азитромицин). Обязательным компонентом лечения были также антикоагулянты в лечебных дозах. В единичных случаях обострения хронического миокардита (на фоне минимальной ИСТ либо без нее) возобновлялась двухкомпонентная ИСТ с участием стероидов.

Заключение

В 2020–2021 гг. инфекция SARS-CoV-2 является одним из наиболее значимых факторов развития как впервые возникшего миокардита, так и нарастания тяжести предшествующего воспалительного поражения сердца (в отсутствие исходной ИСТ). В острую фазу болезни миокардит носит обычно Т-лимфоцитарный характер, характеризуется повышением экспрессии маркеров врожденного противовирусного иммунитета (toll-like-рецепторов 4 и 9-го типа), развитием коронарита, внутрисосудистым и пристеночным микротромбозом, нередко сочетается с эндо- и перикардитом. Типично обнаружение РНК SARS-CoV-2 в миокарде, хотя описаны и вирус-негативные (индуцированные вирусом) формы. Уже в острую фазу COVID-19 у 3/4 больных отмечается значимое повышение титров антикардиальных антител, которое коррелирует с тяжестью пневмонии, системным иммуновоспалительным ответом, кардиальными проявлениями болезни и прогнозом. В последующем эти антитела могут стать одним из ведущих механизмов персистирующего воспаления. В сроки от 3–4 нед до 6–8 мес после развития острой фазы COVID-19 и позже может быть диагностирован постковидный миокардит, при котором наряду с аутоиммунными механизмами сохраняется и персистенция вируса в миокарде. ИСТ следует рассматривать в качестве метода выбора в его лечении, однако необходимы специальные исследования. У пациентов с предшествующим COVID-19 инфекционно-иммунным миокардитом не очень агрессивная (поддерживающая) ИСТ, не повышая существенно риск заражения коронавирусом, может несколько снижать тяжесть заболевания в целом и оказывать протективное воздействие в отношении поражения миокарда. Оснований говорить о более тяжелом течении коронавирусной пневмонии на фоне базисной ИСТ миокардита имеющиеся у нас наблюдения не дают.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благоева О.В., и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиоло-*

2. *зв.* 2020;60(7):4-10 [Kogan EA, Berezovskiy YS, Blagova OV, et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4-10 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1209
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. DOI:10.1093/eurheartj/ehf210
4. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al.; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. DOI:10.1161/CIR.0000000000000455
5. Myocarditis. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Ed. ALP Caforio. Springer Verlag, 2020. DOI:10.1007/978-3-030-35276-9
6. Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, et al. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis – a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(4):573-81. DOI:10.1007/s10741-018-9709-9
7. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(12):1011-20. DOI:10.1007/s00392-016-1011-z
8. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004228. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228
9. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1468-9. DOI:10.1002/ehf.1560
10. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Oct 12:1-25. DOI:10.1038/s41569-020-00435-x
11. Rigopoulos AG, Klutt B, Matakis M, et al. Systematic Review of PCR Proof of Parvovirus B19 Genomes in Endomyocardial Biopsies of Patients Presenting with Myocarditis or Dilated Cardiomyopathy. *Viruses*. 2019;11(6):566. DOI:10.3390/v11060566
12. Greulich S, Kindermann I, Schumm J, et al. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):37-52. DOI:10.1007/s00392-015-0884-6
13. Pietsch H, Escher FE, Aleshcheva GA, et al. Parvovirus B19 NS1 and VP1/2 mRNAs expression indicates viral activity in endomyocardial biopsy-based diagnosis of patients with unexplained heart failure. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2020-The-Digital-Experience/Myocardial-Disease-ePosters/219667>. Accessed: 01.02.2021.
14. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
15. Fine NM. Giant Cell Myocarditis: Still the Deadly Giant. *JACC Case Rep*. 2020;2(10):1489-91. DOI:10.1016/j.jaccas.2020.07.001
16. Tavazzi G, Pellgrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5. DOI:10.1002/ehf.1828
17. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa286
18. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):263-8. DOI:10.1080/15513815.2020.1761491
19. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):922-5. DOI:10.1002/ehf.1899
20. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-7. DOI:10.1002/ehf2.12805
21. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1661-3. DOI:10.1093/cvr/cvaa160
22. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., и др. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения). *Архив патологии*. 2020;82(5):57-62 [Kogan EA, Berezovskii IuS, Kukleva AD, et al. Limfotsitarnyi miokardit u patsientov s COVID-19 (4 avtopsiinykh nabludeniia). *Arkhiv patologii*. 2020;82(5):57-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20208205157
23. Благоева О.В., Варюнич Н.В., Зайденов В.А., и др. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):4054 [Blagova OV, Varionchik NV, Zaydenov VA, et al. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4054 (in Russian)]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4054

23. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020;106(15):1127-31. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317186
24. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096
25. Agdamag ACC, Edmiston JB, Charpentier V, et al. Update on COVID-19 Myocarditis. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):678. DOI:10.3390/medicina56120678
26. Ozieranski K, Tyminska A, Jonik S, et al. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? *J Card Fail*. 2021;27(1):92-6. DOI:10.1016/j.cardfail.2020.11.002
27. Haluska MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. DOI:10.1016/j.carpath.2020.107300
28. Tissières P, Teboul JL. SARS-CoV-2 post-infective myocarditis: the tip of COVID-19 immune complications? *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):98. DOI:10.1186/s13613-020-00717-0
29. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *Int J Infect Dis*. 2021;102:70-2. DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.012
30. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4371-6. DOI:10.1002/ehf2.13047
31. Hudowenz O, Klemm P, Lange U, et al. Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(6):1-6. DOI:10.1093/ehjcr/ytaa286
32. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2811-5. DOI:10.1007/s10067-020-05310-1
33. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41. DOI:10.1001/jama.2020.17023
34. Imazio M, Brucato A, Lazaros G, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(9):625-9. DOI:10.2459/JCM.0000000000001059
35. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-73. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557
36. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al.; COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):2195-204. DOI:10.1007/s10067-020-05334-7
37. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217871
38. Caraffa R, Marcolongo R, Bottio T, et al. Recurrent autoimmune myocarditis in a young woman during the coronavirus disease 2019 pandemic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):756-60. DOI:10.1002/ehf2.13028
39. Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., и др. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть I). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(4):550-6 [Blagova OV, Varionchik NV, Beraia MM, et al. COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part I). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):550-6 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-16
40. Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., и др. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (HBV-ассоциированным с инфаркто-подобным дебютом): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть II). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(5):730-6 [Blagova OV, Varionchik NV, Beraia MM, et al. COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (HBV-Associated with Infarct-Like Debut): Specifics of the Diseases Course, the Role of the Basic Therapy (Part II). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):730-6 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-03

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению

И.В. Жиров^{✉1,2}, С.Н. Насонова¹, У.А. Халилова³, Ю.Ф. Осмоловская¹, О.Я. Чайковская¹, И.А. Жирова³, Р.Р. Гимадиев³, А.Г. Кочетов^{3,4}, С.Н. Терещенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

Аннотация

Острая сердечная недостаточность (СН) представляет собой синдром, требующий неотложной терапии. Вследствие резкого увеличения числа пациентов с СН эта проблема остается крайне актуальной для современного здравоохранения и имеет значимое влияние на заболеваемость и смертность. В данной статье представлены современные подходы к классификации этого состояния, описаны диагностические алгоритмы, разобраны общие методы терапии острой СН. Дано описание двух клинических осей – наличия застоя в одном или двух кругах кровообращения и периферической гипоперфузии, на основании чего разрабатываются индивидуальные подходы к стратегии лечения пациентов с этим симптомокомплексом.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, классификация клинической тяжести, гипоперфузия, натрийуретические пептиды

Для цитирования: Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., Осмоловская Ю.Ф., Чайковская О.Я., Жирова И.А., Гимадиев Р.Р., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 750–755. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200980

REVIEW

Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment

Igor V. Zhironov^{✉1,2}, Svetlana N. Nasonova¹, Ulkiar A. Khalilova³, Yulia F. Osmolovskaya¹, Olga Ia. Chaikovskaia¹, Irina A. Zhironova³, Rinat R. Gimadiev³, Anatolii G. Kochetov^{3,4}, Sergei N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Acute heart failure (HF) is a syndrome requiring urgent treatment. Due to drastic increase in the number of HF patients this problem is still of great importance for modern public health care and has a significant impact on morbidity and mortality. This article presents modern approaches to the classification of this condition, describes diagnostic algorithms, and discovers general methods of acute HF therapy. Two clinical axes are described – the presence of stasis in one or two circuits of blood circulation and peripheral hypoperfusion, on the basis of which the individual approaches to treatment strategy of patients with this symptom complex are developed.

Key words: acute heart failure, clinical severity classification, hypoperfusion, natriuretic peptides

For citation: Zhironov IV, Nasonova SN, Khalilova UA, Osmolovskaya YF, Chaikovskaia Ia, Zhironova IA, Gimadiev RR, Kochetov AG, Tereshchenko SN. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 750–755. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200980

Информация об авторах / Information about the authors

✉Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Халилова Улькияр Алимйрзаевна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0724-6508

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. 8-м кардиологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-7827-2618

Чайковская Ольга Ярославна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2251-1675

✉Igor V. Zhironov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Ulkiar A. Khalilova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-0724-6508

Yulia F. Osmolovskaya – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Olga Ia. Chaikovskaia – Clinical Resident, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2251-1675

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением или усилением интенсивности признаков и/или симптомов, связанных с нарушениями функции сердца [1–6].

Практически всегда ОСН является состоянием, угрожающим жизни, которое ведет к экстренным лечебно-диагностическим вмешательствам и в большинстве случаев требует неотложной госпитализации.

Патологические процессы и состояния, лежащие в ее основе, часто имеют патогенетические способы лечения, что требует необходимости их скорейшего распознавания и дифференциальной диагностики. Отметим, что очень часто прогноз при ОСН не коррелирует с тяжестью первоначально имеющейся у пациента клинической симптоматики [1–6].

Распространенность ОСН сложно оценить из-за гетерогенной клинической симптоматики, а также ситуации, при которой официальные статистические отчеты содержат в качестве причины госпитализации основной диагноз, который уже есть у пациента с ОСН, чаще всего артериальную гипертензию или ишемическую болезнь сердца. Вместе с тем считается, что наиболее часто ОСН развивается у больного, имеющего признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), т.е. речь идет о декомпенсации сердечной недостаточности (СН). По данным европейских и российских регистров, доля таких людей составляет более 75% от всех госпитализированных пациентов с ОСН. Кроме неблагоприятного прогноза следует отметить значимые расходы (финансовые, кадровые, временные) на лечение пациентов с ОСН, что позволяет говорить о данном симптомокомплексе как о значимой социально-экономической проблеме.

Краткосрочный прогноз пациента с ОСН обуславливают как клинический вариант заболевания, так и преморбидный фон и имеющиеся сочетанные заболевания. У пациента могут быть одновременно несколько неблагоприятных маркеров прогноза, такие как поражения органов-мишеней и патологии других систем. В последние годы под справедливое сомнение ставится взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и исходами в связи с резким увеличением числа пациентов с декомпенсацией ХСН и сохраненной ФВЛЖ [1–6].

Имеются данные о том, что в течение первых 3 мес повторно поступают в стационар до 30% пациентов, а годовая смертность составляет 30–40%. Клинический вариант ОСН во время госпитализации не влияет на среднесрочный прогноз больных [7, 8].

Наиболее значимыми факторами риска неблагоприятного исхода пациентов после выписки из стационара являются длительное течение СН, значимое повышение содержания натрийуретических гормонов в крови, гипотония, дисфункция

почек, гипонатриемия, расширение комплекса QRS > 120 мс, нарушения сердечного ритма, пневмония [2, 7, 8].

Таким образом, ОСН является проблемой, затрагивающей не только самого пациента и его семью, но и всю систему здравоохранения в целом. Оптимизация лечебно-диагностических подходов у больных данной группы позволит как просто улучшить качество медицинской помощи, так и уменьшить медико-экономические затраты на лечение в первую очередь за счет уменьшения количества госпитализаций в стационары. Овладение практикующими врачами необходимой новейшей информацией, касающейся всего спектра проблем ведения пациента с ОСН от диагностики до профилактики повторного возникновения данного состояния, диктует необходимость ее изложения в рамках научной статьи.

Клиническая картина

Клиническая картина ОСН складывается из наличия у пациента двух основных осей симптомов – гипоперфузии и/или застоя [1, 5–11].

Признаки застоя разделяют в зависимости от круга кровообращения. Перегрузка давлением легочной капиллярной сети формирует застой в малом круге, выраженность которого варьируется от практически бессимптомной до развития альвеолярного отека легких. Очень часто выявляются ортопноэ, пароксизмальная одышка по ночам, влажные незвонкие хрипы при аускультации легких, а также определенные изменения на рентгенограмме грудной клетки; растяжение шейных вен, гепатомегалия, асцит, признаки застоя в органах желудочно-кишечного тракта, симметричные пастозность или отеки нижних конечностей. Вследствие растяжения капсулы печени может развиваться болезненность в правых отделах брюшной полости [2, 5, 7–9].

Необходимо особо отметить, что наличие симптомов застоя, чаще в малом круге, не является жестким свидетельством объемной перегрузки, а может быть следствием перераспределения крови из-за изменения тонуса сосудов. Таким образом, применение вазодилаторов при данном состоянии может быть патогенетически более оправданным, нежели использование высоких доз мочегонных [7].

Проявления гипоперфузии связаны с уменьшением сердечного выброса (СВ), и их клиническая выраженность широко варьируется. Следует подчеркнуть, что гипоперфузия не является синонимом гипотонии и может развиваться при нормальном или незначительно сниженном уровне артериального давления (АД).

Симптомы гипоперфузии и застоя могут как сочетаться, так и менять друг друга в зависимости от особенностей клинического течения ОСН в каждом конкретном случае.

ОСН может развиваться у пациента без предшествующего анамнеза СН (de novo), а также быть следствием ухудшения

Жирова Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Гимадиев Ринат Рашитович – ассистент каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-9567-3317

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ ФГАОУ ВО РУДН, ректор АНО ДПО ИЛМ. ORCID: 0000-0003-3632-291X

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Irina A. Zhirona – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-6621-2052

Rinat R. Gimadiev – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-9567-3317

Anatolii G. Kochetov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University), Institute of Laboratory Medicine. ORCID: 0000-0003-3632-291X

Sergei. N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 1. Классификация «клинической тяжести» ОД ХСН

Тип	Наличие незвонких хрипов в легких при аускультации	Признаки периферической гипоперфузии (температура кожных покровов)
A	Нет («сухие»)	Нет («теплые»)
B	Есть («влажные»)	Нет («теплые»)
C	Есть («влажные»)	Есть («холодные»)
L	Нет («сухие»)	Есть («холодные»)

Таблица 2. Варианты течения ОСН

Вариант течения	Основные характеристики
Кардиальный отек легких	Наличие влажных хрипов в легких, ортопноэ, сатурация кислорода при дыхании комнатным воздухом до терапии <90%
Кардиогенный шок	Признаки гипоперфузии со стойкой артериальной гипотонией при отсутствии гиповолемии и значимых нарушений сердечного ритма и проводимости
ОД ХСН	Симптомы и признаки ОСН, развивающиеся у пациента с имеющейся ХСН и не удовлетворяющие критериям остальных вариантов
Гипертензивная ОСН	Острый застой в легких или отек легких на фоне быстрого повышения АД у пациентов с относительно сохраненной сократительной функцией ЛЖ
Изолированная правожелудочковая	Увеличение давления в яремных венах с возможным увеличением печени при отсутствии застоя в легких
ОСН с высоким СВ	Наджелудочковые тахикардии, иногда сниженное АД и застой в малом круге кровообращения, теплые конечности

течения имеющейся ХСН. ОСН de novo обычно проявляется бурным и быстрым развитием клинической картины, а при декомпенсации ХСН, напротив, симптоматика развивается медленно с длительным, но неуклонным нарастанием тяжести проявлений заболеваний, чаще всего с перегрузкой объемом. ОСН при этом может формироваться и у пациентов со стабильным течением ХСН. Это связано с развитием триггерной ситуации (острые коронарные синдромы – ОКС, неотложные гипертензивные состояния, нарушения ритма и проводимости, острые респираторные вирусные инфекции и др.) [1–8].

В последние годы получены несомненные доказательства того, что при любой ФВЛЖ – как сниженной (<40%), так и промежуточной (ФВ 40–49%) и даже сохраненной (≥50%), возможно формирование ОСН [9]. Наличие ОСН необязательно свидетельствует о низкой ФВЛЖ. Безусловно, это является важным фактором в выборе оптимальной стратегии лечения пациента, особенно при возможности использования инотропных средств.

Классификация

Поскольку ОСН является чрезвычайно гетерогенным состоянием с варьирующей клинической симптоматикой, не существует и единой классификации. Обсуждаемые в литературе классификации имеют существенные ограничения, в частности классификация Т. Killip может применяться только у пациентов с коронарными катастрофами, а классификация J. Forrester требует инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, что невозможно в практической деятельности у большинства больных [3–5].

В 2004 г. профессор Nieminen для пациентов с острой декомпенсацией (ОД) ХСН предложил так называемую классификацию «клинической тяжести», основанную как раз на наличии/отсутствии основных осей клинической симптоматики. При этом в качестве маркера гипоперфузии оценивается температура кожных покровов дистальных отделов конечностей, а маркер признаков застоя – влажные хрипы в легких при аускультации. Несмотря на свои недостатки, именно эта классификация, расширенная за счет других признаков застоя и гипоперфузии, в настоящее время является единственным инструментом, позволяющим оценить тяжесть состояния и подобрать начальные подходы к лечению, входящие в современные рекомендации (табл. 1) [1–4, 6].

Варианты

Хронологически первым разделением ОСН явилось выделение отдельных вариантов в зависимости от величины систолического АД (САД) при начальном контакте с медицинским персоналом или госпитализации пациента: ОСН с высоким САД (более 140–160 мм рт. ст.), с нормальным или умеренно повышенным (от 90 до 140–160 мм рт. ст.) и с низким (менее 90 мм рт. ст.). Однако вследствие того, что в современных клинических условиях подавляющее большинство больных (по данным европейских и российских регистров – более 75%) имеют АД при поступлении более 115 мм рт. ст., разделение носит в большей степени историческое значение [4, 7].

Несмотря на то, что при ОСН различные заболевания и состояния могут спровоцировать развитие данного, клинические проявления являются унифицированными. Однако при этом их можно сгруппировать в несколько типов или вариантов течения (табл. 2) [2].

Диагностика

Основными задачами при обследовании пациентов с ОСН являются максимально быстрая и дифференциальная диагностика, а также по возможности определение причины развития данного состояния и, наконец, немедленная коррекция имеющейся клинической симптоматики [1–3, 5, 7].

По возможности у пациента следует собрать анамнез заболевания, алгоритм физикального обследования включает в себя изучение степени одышки, факт участия вспомогательных мышц в акте дыхания, определение основных параметров гемодинамики и жизнедеятельности, а также выявление основных симптомов ОСН – застоя и/или гипоперфузии.

При подозрении на ОСН необходимым является проведение следующих диагностических тестов [1–6]:

1. Прицельное рентгенологическое исследование органов грудной полости – позволяет выявить факт застоя в малом круге и оценить его тяжесть. Следует отметить, что отсутствие изменений не гарантирует отсутствия ОСН.
2. В течение первых 48 ч после госпитализации проводится трансторакальная эхокардиография, в случае нестабильной гемодинамики, шока, подозрения на острый аортальный синдром данное исследование выполняется немедленно. При стабильном течении забо-

Таблица 3. Рекомендованные цели лечения пациента с ОСН

Пациент находится в отделении (палате, блоке) реанимации и интенсивной терапии	Пациент находится в стационаре	Пациент выписывается из стационара или находится на этапе амбулаторного лечения
Восстановление показателей гемодинамики и улучшение перфузии органов-мишеней	Определение причины развития ОСН и выявление значимой патологии других органов и систем	Профилактика повторной госпитализации
Увеличение оксигенации крови	Подбор фармакотерапии для контроля симптомов застоя в малом и большом круге кровообращения	Улучшение качества жизни
Снижение интенсивности клинической симптоматики	Инициация/подбор и начало титрования дозировок лекарственных средств, улучшающих клинические симптомы и прогноз	Контроль клинических симптомов
Уменьшение маркеров повреждения органов-мишеней	Решение вопроса о возможности имплантации устройств при наличии показаний	Разработка индивидуального плана с определением тактики окончательного титрования/поддержания целевой или максимально переносимой дозы
Профилактика эмболических осложнений		Проведение образовательных мероприятий для пациента и членов его семьи, включение больного в систему патронажной помощи
Уменьшение времени пребывания в отделении (палате, блоке) реанимации и интенсивной терапии		

левания повторная эхокардиография не проводится. Еще раз следует подчеркнуть, что сохраненная ФВЛЖ или отсутствие выраженных структурных изменений миокарда не позволяет исключить ОСН [9–11].

- Для быстрого выявления признаков интерстициального отека может использоваться ультразвуковое исследование легких BLUE-protocol (при наличии соответствующего опыта) и гидроторакса. В последнее время появились данные о том, что степень изменений при этом исследовании имеет также прогностическую значимость.
- Доказательства застоя в большом круге кровообращения могут быть получены при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости [2].
- Электрокардиография в 12 отведениях при ОСН практически всегда позволяет определить имевшуюся у пациента хроническую патологию сердца и сосудов. При выявлении ишемических изменений, а также значимых нарушений ритма и проводимости требуется проведение специфической терапии.
- Полезным является применение пульсоксиметрии для определения насыщения крови кислородом. В венозной крови рекомендовано оценивать рН, парциальное давление кислорода и углекислого газа, концентрацию лактата, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями легких и отеком легких. Исследование артериальной крови возможно только в случае необходимости прецизионной оценки парциального давления углекислого газа и/или кислорода.
- В настоящее время общепринятым является мнение о том, что не требуется инвазивная оценка гемодинамики у всех больных с ОСН. Ценность данной методики возрастает в том случае, если требуется точное выявление механизма декомпенсации состояния у нестабильных пациентов.
- Полный клинический анализ крови и определение в ней содержания основных биохимических параметров – мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, печеночных ферментов, билирубина, сердечных тропонинов Т или I требуется провести у всех пациентов с ОСН в максимально ранние сроки. Одновременно необходим расчет скорости клубочковой фильтрации, а у больных с подозрением на тромбоз легочной артерии – оценки уровня D-димера [12].
- Краеугольным камнем дифференциальной диагностики причин остро возникшей одышки, согласно имеющимся рекомендациям и рекомендациям, является определение содержания в крови натрийуретических

пептидов (НУП) – мозгового (BNP) или N-концевого фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP). При помощи данного метода можно исключить некардиальные причины одышки, определить прогноз пациента с ОСН как в момент госпитализации, так и при изучении динамики концентрации этого маркера при выписке больного [13, 14].

Высокая отрицательная прогностическая ценность определения BNP, NT-proBNP позволяет утверждать, что неизменная концентрация этих биомаркеров в крови пациентов с подозрением на ОСН (BNP<100 пг/мл, NT-proBNP<300 пг/мл) практически полностью исключает сердечную причину одышки. При концентрации BNP>400 пг/мл; NT-proBNP>450 пг/мл у больных моложе 50 лет, >900 пг/мл – 50–75 лет и >1800 пг/мл – старше 75 лет ОСН подтверждается с крайне высокой степенью вероятности. Вместе с тем необходимо учитывать, что увеличенные уровни НУП встречаются при многих сердечных и несердечных заболеваниях и не могут per se доказывать наличие ОСН [1, 2, 13–15].

Цели лечения ОСН в стационаре

Далее кратко представлены возможные/рекомендуемые цели лечения пациента (табл. 3) [15–16].

Учитывая многообразие имеющихся клинических вариантов, разработка единого алгоритма ведения пациента с ОСН объективно затруднена. Вместе с тем имеются усредненные рекомендации, которые должны быть модифицированы для конкретного пациента, исходя из его индивидуальной клинической симптоматики и фактора, приведшего к развитию ОСН (табл. 4) [1, 2, 8].

Таким образом, принципом патогенетического лечения пациентов с ОСН является применение пероральных лекарственных средств, влияющих на прогноз основной причины данного состояния [1–3, 6]. Соответственно, при ХСН и сниженной ФВЛЖ следует максимально рано иницировать или же продолжить терапию целевыми дозами препаратов, относящихся к основным: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а при их непереносимости блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Известны данные, свидетельствующие, что при ОД ХСН препараты этой группы можно не отменять даже при экстренной госпитализации. Безусловно, надо очень жестко оценивать возможные противопоказания или факторы, временно запрещающие их использование (артериальная гипотония, брадикардия, нарушения электролитного состава крови) [12, 14, 15].

Таблица 4. Клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Впервые возникшая ОСН	Обычно имеется явный провоцирующий фактор, нет значимой перегрузки объемом	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора, осторожное применение мочегонных
Декомпенсация ХСН	Во многих случаях сопровождается выраженной перегрузкой объемом или имеется явный провоцирующий фактор, ФВЛЖ может быть снижена или сохранена	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора (мочегонные при задержке жидкости, вазодилататоры при высоком АД и др.), оптимизация лечения ХСН (с учетом ФВЛЖ)
Повышенное САД (>160 мм рт. ст.)	Чаще застой в малом круге с признаками задержки жидкости или без них, у многих больных сохраненная ФВЛЖ	Основная цель: снижение АД и устранение задержки жидкости. Основные способы: вазодилататоры, внутривенно фуросемид
Выраженный застой/отек легких	Тяжелый респираторный дистресс с влажными хрипами над легкими и насыщением крови кислородом <90% при дыхании комнатным воздухом до начала лечения, ФВЛЖ может быть сниженной или сохраненной	Основная цель: снижение давления в капиллярах легких. Основные способы: положение сидя (если нет артериальной гипотонии), респираторная поддержка (обычно неинвазивная, с созданием сопротивления выдоху), внутривенно морфин (особенно при удушье, возбуждении), вазодилататоры (если АД нормальное или высокое), внутривенно фуросемид при признаках перегрузки объемом, негликозидные инотропные средства при артериальной гипотонии и гипоперфузии у больных с низкой ФВЛЖ
Гипертензивная ОСН	Острый застой в легких/отек легких на фоне необычно высокого АД у больных с относительно сохраненной сократительной функцией ЛЖ, выраженного накопления жидкости обычно нет	Основная цель: скорейшее снижение АД. Основные способы: преимущественно вазодилататоры, осторожность при выборе дозы фуросемида
Молниеносный отек легких	Внезапное начало, часто осложняет гипертензивный криз, хорошо отвечает на вазодилататоры и диуретики	Основная цель: скорейшее снижение АД и устранение задержки жидкости. Основные способы: внутривенно вазодилататоры, фуросемид, поддержка дыхания (обычно неинвазивная, с созданием сопротивления выдоху), внутривенно морфин
Нормальное или умеренно повышенное АД	Симптомы обычно нарастают постепенно параллельно с задержкой жидкости, преобладает застой в большом круге кровообращения, возможна дисфункция органов, характерная для ХСН	Основная цель: устранение задержки жидкости. Основные способы: внутривенно фуросемид, при необходимости вазодилататоры
Низкое САД (<90 мм рт. ст.)	В большинстве случаев низкий СВ и сниженная функция почек	Основная цель: поддержание достаточного СВ
Кардиогенный шок	Низкое АД с гипоперфузией тканей, сохраняющейся после коррекции преднагрузки (ликвидация гиповолемии) и серьезных аритмий, может протекать с застоем в легких и без него	Основные способы: внутривенное введение жидкости (при отсутствии застоя в легких), устранение выраженных аритмий, негликозидные кардиотонические средства у больных с низкой ФВЛЖ, при невозможности повысить САД >100 мм рт. ст. и сохранении гипоперфузии рассмотреть целесообразность введения вазопрессорных средств, механические способы поддержки кровообращения, поддержка дыхания
Изолированная правожелудочковая ОСН	Признаки застоя в большом круге кровообращения в сочетании с отсутствием застоя в легких, может сопровождаться синдромом низкого СВ	Основная цель: коррекция причины правожелудочковой недостаточности. Основные способы: реперфузионная терапия при ОКС, тромболитическая терапия при тромбозмболии легочной артерии с шоком, избегать снижения преднагрузки для правого желудочка (вазодилататоры, диуретики в избыточных дозах), избегать внутривенного введения жидкости (кроме случаев инфаркта миокарда правого желудочка), поддерживать синхронное сокращение предсердий и желудочков, при необходимости негликозидные кардиотонические и/или вазопрессорные средства, поддержка дыхания
ОСН при ОКС	Любые формы ОСН у больного с ОКС	Основная цель: скорейшее восстановление адекватного коронарного кровотока, устранение ишемии миокарда. Основные способы: реваскуляризация миокарда, тромболитическая терапия (при показаниях), внутривенно нитраты, β-адреноблокаторы (если нет противопоказаний), внутривенно морфин (при болевом синдроме), коррекция проявлений ОСН
ОСН с высоким СВ	Обычно застой в легких у больных с выраженной тахикардией	Устранение тахикардии (включая воздействие на ее причину, если это возможно)

Оценка состояния больных с ОСН. Критерии стабилизации и выписки пациентов из стационара

У пациентов с ОСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется мониторировать частоту дыхательных движений, насыщение крови кислородом, состояние сердечного ритма, частоту сердечных сокращений и АД неинвазивными методами, ежедневно определять массу тела и тщательно учитывать объем введенной и выделенной жидкости [1, 2, 16].

С целью стабилизации клинического состояния во время нахождения в больнице рекомендуется каждый день оценивать признаки, связанные с перегрузкой жидкостью

(одышка, застойные хрипы в легких, периферические отеки, масса тела).

Для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре определение уровня креатинина, мочевины и электролитов в крови советуют осуществлять как минимум 1 раз в 48 ч, а в случаях, когда проводится внутривенная терапия или используются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, – ежедневно [15].

Пациентам с острой декомпенсированной СН для определения прогноза перед выпиской из больницы необходимо повторно оценить концентрацию НУП в крови.

У больных с острой декомпенсированной СН с целью улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется использовать в качестве опре-

деляющего фактора для возможности перемещения между разными подразделениями стационара реакцию на лечение. При этом не предлагается быстрая выписка или слишком стремительный перевод в подразделения с менее активным наблюдением и лечением пациентов.

Перед выпиской из больницы после лечения необходимо, чтобы пациент являлся гемодинамически стабильным, было ликвидировано накопление жидкости, а функция почек и клиническое состояние больного на фоне приема пероральных препаратов оставались неизменными как минимум ближайшие 24 ч [2, 16, 17].

После выписки советуют проведение 1-го амбулаторно-го визита к врачу или другому медицинскому работнику, вовлеченному в оказание медицинской помощи подобным больным в 1-ю неделю (альтернативный подход – звонок по телефону в первые 3 дня и визит в пределах 2 нед после выписки) [16, 17].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Терещенко С.Н., Галивич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galiavich AS, Uskach TM, et al. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Klinicheskie rekomendatsii 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;3:6-76 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Uskach TM, et al. Klinicheskie rekomendatsii Evraziiskoi assotsiatsii kardiologov (EAK). Natsionalnoe obshchestvo spetsialistov po zabolevaniyam miokarda i serdechnoi nedostatochnosti (NOISN) po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (2020). *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;3:6-76 (in Russian)].
3. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
4. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ehf.1494
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
7. Björk JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, et al. Defining advanced heart failure: a systematic review of criteria used in clinical trials. *J Card Fail*. 2016;22:569-77.
8. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:821-36.
9. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, et al. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1651-60.
10. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1237-44.
11. Wong M, Staszewski L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2022-7.
12. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*. 2004;110:2376-82.
13. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1943-50.
14. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:718-25.
15. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
16. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1427-43.
17. Ertl G, Angermann CE, Bekerredjian R, et al. Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten ("Heart Failure Units", HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2016;10:222-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы)

А.М. Алиева^{✉1}, Т.В. Пинчук¹, К.В. Воронкова^{1,5-7}, Л.М. Шнахова², О.А. Эттингер¹, М.Ф. Ахмедова³, Р.К. Валиев⁴, М.Р. Калова¹, Э.Т. Гасанова¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Многопрофильный медицинский центр «AKFA Medline», Ташкент, Узбекистан;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁶НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва, Россия;

⁷АНО «Центр изучения проблем падающего пациента в медицине», Москва, Россия

Аннотация

Воспаление играет определенную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Маркером воспаления, активации иммунной системы и важным участником сердечно-сосудистых заболеваний является неоптерин (НП) – птеридин, синтезируемый в основном активированными макрофагами. Измерение уровня НП может помочь проследить эволюцию конкретных воспалительных состояний. Кроме того, НП связан с сердечной дисфункцией после кардиохирургического вмешательства и способствует повышению точности прогнозирования риска послеоперационной сердечной дисфункции. В обзоре мы представляем современные аспекты изучения НП и его связи с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, неоптерин, биомаркер, левый желудочек, фракция выброса

Для цитирования: Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Эттингер О.А., Ахмедова М.Ф., Валиев Р.К., Калова М.Р., Гасанова Э.Т., Никитин И.Г. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 756–759. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113

REVIEW

Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature)

Amina M. Alieva^{✉1}, Tatiana V. Pinchuk¹, Kira V. Voronkova^{1,5-7}, Lidiia M. Shnakhova², Olga A. Ettinger¹, Madina F. Akhmedova³, Ramiz K. Valiev⁴, Marina R. Kalova¹, Elvina T. Gasanova¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Multipurpose Medical Center “AKFA Medline”, Tashkent, Uzbekistan;

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

⁶Association of Epileptologists and Patients, Moscow, Russia;

⁷Center for the Study of Problems of a Falling Patient in Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Inflammation plays a role in the pathogenesis of heart failure. Neopterin, pteridine, synthesized mainly by activated macrophages, is a marker of inflammation, activation of the immune system, and an active participant in cardiovascular disease. Measuring neopterin levels can help track the

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-эпилептолог ФГБНУ ЦКБ РАН, вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», президент АНО «Центр изучения проблем падающего пациента в медицине». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Association of Epileptologists and Patients, Center for the Study of Problems of a Falling Patient in Medicine. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Lidiia M. Shnakhova – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

evolution of specific inflammatory conditions. In addition, neopterin was associated with cardiac dysfunction after cardiac surgery and improved the accuracy of predicting the risk of postoperative cardiac dysfunction. In this review, we provide current insights into neopterin and its relationship to heart failure.

Keywords: chronic heart failure, neopterin, biomarker, left ventricle, ejection fraction

For citation: Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, Shnakhova LM, Ettinger OA, Akhmedova MF, Valiev RK, Kalova MR, Gasanova ET, Nikitin IG. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 756–759. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113

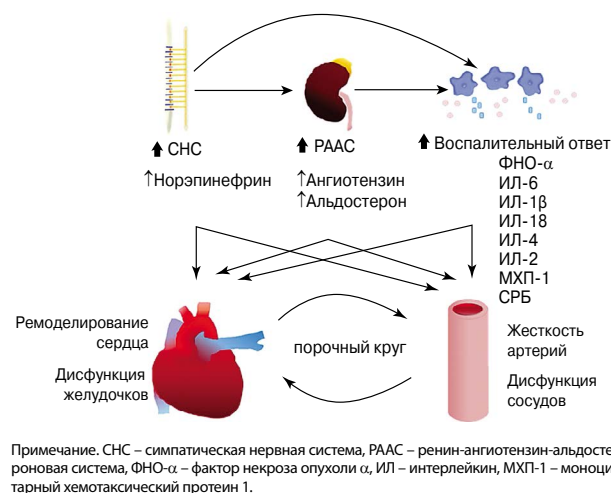
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – весьма актуальная проблема общественного здравоохранения. В настоящее время ХСН является наиболее частой причиной первичных и повторных госпитализаций среди пациентов 65 лет и старше [1]. В целом около 2% взрослого населения земного шара страдают сердечной недостаточностью (СН), а у лиц старше 65 лет этот показатель увеличивается до 6–10% [1, 2]. До 30% пациентов с декомпенсированной ХСН после выписки из стационара умирают в течение 12 мес, а выживаемость больных в течение 60 мес при умеренной выраженности клинических симптомов застойной недостаточности кровоснабжения (ЗНК) составляет порядка 50%. ХСН является причиной инвалидизации и смертности среди трудоспособной когорты населения [3]. Все это обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость изучения патогенетических аспектов развития и прогрессирования ХСН.

Важная роль воспаления в патогенезе СН отмечена во многих российских и иностранных исследованиях (рис. 1) [4–6]. Но, несмотря на полученные данные о механизмах воспалительных процессов и весомую доказательную базу, свидетельствующую о прогностической ценности многих биологических маркеров воспаления, в настоящее время остается много спорных и до конца не изученных вопросов, касающихся роли воспаления в патогенетических звеньях ЗНК [7].

К биологическим маркерам воспаления, привлекающим внимание исследователей, относится неоптерин (НП), являющийся неспецифическим и высокочувствительным фактором активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и усиленной выработки активных субстанций кислорода при различных патологических состояниях [8].

По химической группе НП – D-эритро-(1',2,3'-тригидроксипропил)-птеридин, который вырабатывается макрофагами при стимуляции цитокинами. Данный биомаркер идентифицирован как промежуточный продукт метаболизма гуанозинтрифосфата в неоптерин. К высвобождению НП приводит действие интерферона γ , активирующего основной фермент цепочки трансформации гуанозинтрифосфата в НП. Другие цитокины незначи-

Рис. 1. Порочный круг влияния симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и медиаторов воспаления на ремоделирование сердца и сосудистую дисфункцию.



тельно или лишь опосредованно оказывают влияние на образование НП. Биологическая функция НП к настоящему времени остается до конца не выясненной, несмотря на то что антиоксидантная функция его метаболитов доказана [9].

Физиологическая концентрация НП в сыворотке крови невысока – в среднем 5,2 нмоль/л [10]. Для оценки уровня маркера используют иммуноферментные наборы для количественного определения НП в плазме, сыворотке крови и моче.

Определение уровня данного биологического маркера можно рассматривать как метод оценки активности ряда патологий сердечно-сосудистой системы и использовать в качестве инструмента для прогнозирования их прогрессирования и исхода [11].

Эттингер Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Ахмедова Мадина Фатхуллаевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отд-ния взрослой кардиохирургии многопрофильной клиники «AKFA Medline». E-mail: drmadina@yandex.ru; ORCID: 0000-000206184-6742

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Калова Марина Ризуановна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Гасанова Эльвина Тофиковна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Olga A. Ettinger – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

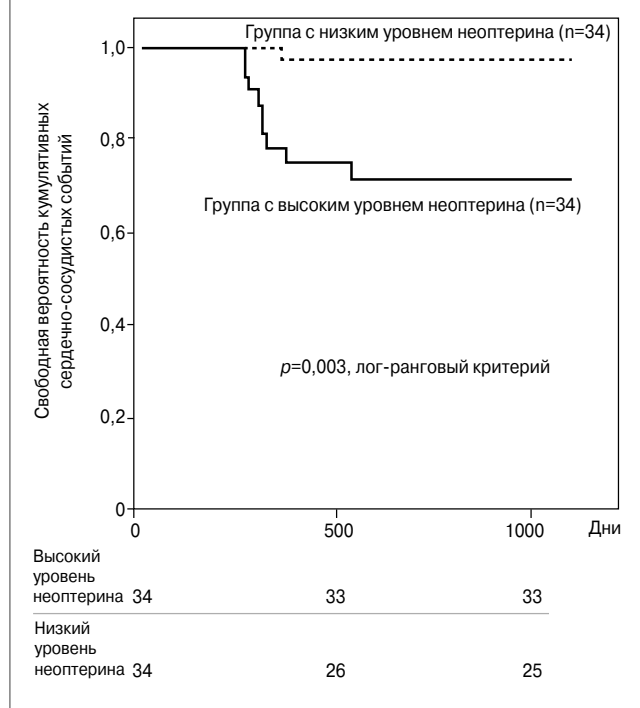
Madina F. Akhmedova – Cand. Sci. (Med), AKFA Medline. E-mail: drmadina@yandex.ru; ORCID: 0000-000206184-6742

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Marina R. Kalova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Elvina T. Gasanova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

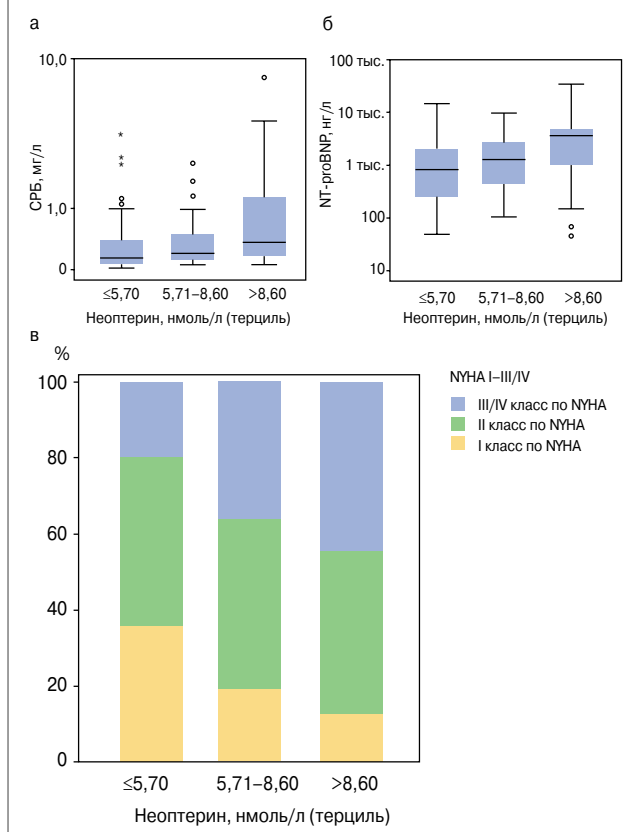
Рис. 2. Анализ Каплана–Мейера для оценки вероятности сердечно-сосудистых событий при СН [15].

В доступной нам литературе изучению уровня НП у пациентов с СН посвящено небольшое количество работ [11].

При анализе уровня НП в плазме крови больных с ХСН (Е.А. Озерова и соавт.; R. Caruso и соавт.) выявлена статистически достоверная связь уровня биомаркера с параметрами прогрессирования нарушения структуры и функции сердца [12, 13].

Исследование Z. Shao и соавт. направлено на изучение изменения уровня НП в моче пациентов с ХСН: 53 пациентам с СН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$ проведены эхокардиографическое исследование и оценка максимального потребления кислорода и соотношения вентилизации/выработки углекислого газа (VE/VCO_2). Уровни НП в моче количественно определены с помощью жидкостной хроматографии тандемным масс-спектрометрическим анализом. Получены следующие данные: отрицательная корреляционная связь уровня НП с ФВ ЛЖ ($r=-0,33$, $p=0,017$), положительная корреляция со значением индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ ($r=0,31$, $p=0,029$), индексированного конечно-систолического объема ЛЖ ($r=0,32$, $p=0,024$) и отношения E/e' на септальной части митрального кольца ($r=0,28$, $p=0,041$). Достоверной связи между концентрацией НП в моче и максимальным потреблением кислорода не получено (пик VO_2 : $r=-0,25$, $p=0,07$), однако отмечена статистически достоверная корреляция между уровнем биомаркера в моче и максимальным соотношением вентилизации/выработки углекислого газа (VE/VCO_{2max} : $r=0,38$, $p=0,005$). Исследователи установили, что увеличение уровня маркера в моче связано с тяжестью заболевания у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [14].

В 2016 г. японские исследователи обнаружили статистически достоверное увеличение концентрации НП у больных с ХСН по мере утяжеления функционального класса (ФК) заболевания, а также наличие положительной корреляционной связи маркера с параметрами диастолической функции ЛЖ [15]. Кроме того, анализ Каплана–Мейера показал, что в группе с высоким содержанием НП вероятность сердечно-сосудистых событий выше, чем в группе с низким содержанием биомаркера (рис. 2).

Рис. 3. Зависимость концентрации НП от уровней: а – СРБ; б – NT-proBNP; в – ФК ХСН по NYHA [16].

В 2018 г. российскими учеными проведено исследование по изучению уровня фракталкина и НП у пациентов с ХСН. Авторы пришли к выводу, что увеличение концентрации биологических маркеров у больных с СН по сравнению с контрольной группой свидетельствует о роли системной воспалительной реакции в патогенезе ЗНК и дает возможность оценки уровня биомаркеров для расчета риска утяжеления ХСН и использования в качестве терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования заболевания, особенно у больных с низкой ФВ ЛЖ [11].

В 2019 г. L. Lanser и соавт. провели исследование уровня НП у пациентов с СН неинфекционного генеза. Концентрация НП имела прямую корреляционную связь с уровнем предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ) и классом ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA (ФК I – 5,60 нмоль/л, ФК II – 6,90 нмоль/л, ФК III/IV – 7,80 нмоль/л, $p=0,033$); рис. 3. Более высокие уровни биомаркера явились предиктором неблагоприятного исхода (смерть или госпитализация из-за декомпенсации СН) независимо от возраста и пола, а также от установленных предикторов ХСН, таких как ФК по NYHA, концентрация NT-proBNP, расчетная скорость клубочковой фильтрации и ФВ ЛЖ [16].

Весьма интересны данные K. Berg и соавт. по оценке уровня биомаркера у 1018 пациентов с планируемыми кардиохирургическими операциями. Согласно полученным результатам определение концентрации НП повышает точность прогнозирования риска послеоперационной сердечной дисфункции [17].

Таким образом, повышенная продукция НП характерна для пациентов с ХСН, что подтверждает патогенетическое значение активации клеточного иммунитета в развитии ЗНК. Полученные данные позволяют использовать этот биомаркер в качестве диагностического и прогностического лабораторного инструмента. Изучение системной

воспалительной реакции в патогенезе СН представляется перспективным и требует проведения проспективных исследований для более детального анализа роли НП в патогенезе ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (номер госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

The study was carried out as a part of the state assignment of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" (state registration number NIRAAA-A18-118040390145-2).

Литература/References

1. Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure. *JAMA*. 2020;324(10):1015. DOI:10.1001/jama.2020.13310
2. Desai RJ, Mahesri M, Chin K, et al. Epidemiologic characterization of heart failure with reduced or preserved ejection fraction populations identified using Medicare claims. *Am J Med*. 2021;134(4):241-51. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.09.038
3. Checa C, Medina-Perucha L, Munõs M-A, et al. Living with advanced heart failure: A qualitative study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243974. DOI:10.1371/journal.pone.0243974
4. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, et al. What is the role of the inflammation in the pathogenesis of heart failure? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):1-15. DOI:10.1007/s11886-020-01382-2
5. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*. 2021;10(1):51. DOI:10.3390/cells10010051
6. Ciutac AM, Dawson D. The role of inflammation in stress cardiomyopathy. *Trends in cardiovascular medicine*. 2021;31(4):225-30. DOI:10.1016/j.tcm.2020.03.005
7. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, et al. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(5):685-701. DOI:10.1007/s10741-019-09860-8
8. Demir Ş, Ede H, Kaplan M, et al. Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure. *Acta Cardiol*. 2019;74(3):216-21. DOI:10.1080/00015385.2018.1478266
9. Орлова О.В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010;1:48-53 [Orlova OV. Neopterin u bol'nyh serdechnoy nedostatochnost'ju i recipientov serdca. *Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2010;1:48-53 (in Russian)].
10. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem*. 1989;27:81-141. DOI:10.1016/s0065-2423(08)60182-1
11. Полунина Е.А. Клинико-патогенетические фенотипы хронической сердечной недостаточности и прогнозирование их течения. Дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2019 [Polunina EA. Kliniko-patogeneticheskie fenotipy khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i prognozirovanie ikh techeniya. Dis. ... d-ra med. nauk. Astrakhan', 2019 (in Russian)].
12. Озерова Е.А., Князева Л.И., Горьянов И.И., и др. Динамика содержания ФНО-α и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения. *Фундаментальные исследования*. 2005;6:99 [Ozerova EA, Kniازهva LI, Goriainov II, et al. Dinamika sodержaniya FNO-α i neopterina u bol'nyh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu na fone lecheniya. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2005;6:99 (in Russian)].
13. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):94-8. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.022
14. Shao Z, Zhang R, Shrestha K, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1839-43. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.03.016
15. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2016;3(1):53-9. DOI:10.1002/ehf2.12070
16. Lanser L, Pölzl G, Fuchs D, et al. Neopterin is associated with disease severity and outcome in patients with non-ischaemic heart failure. *J Clin Med*. 2019;8(12):2230. DOI:10.3390/jcm8122230
17. Berg KS, Stenseth R, Pley H, et al. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(5):598-603. DOI:10.1093/icvts/ivv219

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19

А.В. Родионов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия COVID-19 ставит перед врачами много вопросов, связанных с лечением как самого коронавирусного заболевания, так и сопутствующей патологии. Известно, что возбудитель SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2, в связи с чем возникает вопрос о допустимости применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в том числе ингибиторов АПФ у этих пациентов. Многочисленные когортные исследования, единичные рандомизированные контролируемые исследования и их метаанализы продемонстрировали безопасность применения блокаторов РАС у пациентов с COVID-19 в сочетании с сохранением их органопротективного действия. Остается неясным, оказывают ли эти препараты собственное благоприятное влияние на течение COVID-19. Выбор конкретного блокатора РАС у пациентов с коронавирусной инфекцией и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на фармакокинетических и фармакодинамических свойствах препаратов, анализе сочетанной патологии и оценке возможных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия

Для цитирования: Родионов А.В. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 760–764. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201139

REVIEW

The use of renin-angiotensin system blockers in patients with COVID-19

Anton V. Rodionov✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic poses a lot of questions for doctors regarding the treatment of both the coronavirus disease itself and the comorbidities. It is known that SARS-CoV-2 enters the cells through the angiotensin-converting enzyme (ACE)-2 receptor, which raises the question about permissibility of the use of renin-angiotensin system (RAS) blockers, and specifically ACE inhibitors, in these patients. Numerous cohort studies, single randomized controlled trials and their meta-analyses have demonstrated the safety of the use of RAS blockers in COVID-19 patients, as well as their organoprotective effect. It remains unclear whether these drugs have their own beneficial effect on the course of COVID-19. The selection of a particular RAS blocker in patients with coronavirus infection and cardiovascular comorbidities should be based on the pharmacokinetic and pharmacodynamic features of the drugs, as well as the analysis of comorbidity and the assessment of possible drug interactions.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme inhibitors, arterial hypertension

For citation: Rodionov AV. The use of renin-angiotensin system blockers in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 760–764. DOI:10.26442/20751753.2021.10.201139

Подходит к завершению 2-й год пандемии COVID-19; и сейчас уже очевидно, что SARS-CoV-2 поражает не только систему органов дыхания и что возбудитель заболевания нельзя рассматривать лишь как респираторный вирус. Коронавирусная инфекция, к сожалению, оказывает влияние и на сердечно-сосудистую систему, причем как у исходно здоровых пациентов, так и у тех, кто уже страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Во-первых, возбудитель SARS-CoV-2, обладая мощным иммуновоспалительным потенциалом, усиливает эндотелиальную дисфункцию и повышает риск тромбообразования, приводя к повышению риска атеротромботических и тромбоэмболических катастроф. Кроме того, хотя и незначительно, но повышается риск иммунного воспаления миокарда. Во-вторых, большое значение приобретают организационные сложности ведения пациентов: в ковидных стационарах фоновые ССЗ становятся «сопутствующими заболеваниями», и врачи непрофильных специальностей не обладают достаточными знаниями для лечения таких

распространенных болезней, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и др. Пациенты не могут попасть на плановый прием к своему врачу, иногда самостоятельно прекращают прием кардиотропных препаратов, опасаясь полипрагмазии и лекарственных взаимодействий [1]. Эти обстоятельства служат поводом для обсуждения важности кардио- и ангиопротекции для пациентов как с факторами риска, так и с установленными ССЗ.

С самого начала изучения возбудителя COVID-19 стало известно, что точкой входа коронавируса является рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 – мембранного белка, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин 1–9 и ангиотензина II в ангиотензин 1–7. Роль АПФ-2 не до конца понятна, считается, что ангиотензин 1–7 обладает функцией вазодилатора [2].

С учетом отсутствия реальной возможности повлиять на эту мишень в клинической практике вопросы, связанные с воздействием на АПФ-2, практически не обсуждаются. Однако информация о связывании коронавирусов

Информация об авторе / Information about the author

✉Родионов Антон Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: rodionov_a_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

✉Anton V. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rodionov_a_v_1@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0003-1565-5440

с рецептором АПФ-2 поставила перед специалистами вопрос о том, безопасно ли продолжение терапии или назначение ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) пациентам, имеющим риск заражения COVID-19, а также тем, кто уже инфицирован. Первоначально встречались попытки объяснить более высокую смертность пожилых людей именно тем, что они чаще принимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [3]. Конечно, причинная связь, как теперь понятно, совершенно иная: пожилые пациенты относятся к группе наибольшего риска при COVID-19 и одновременно имеют множество сопутствующих заболеваний, в том числе гипертензию и ССЗ. Однако в феврале – апреле 2020 г. ряд экспертов высказывали позицию о необходимости отмены блокаторов РАС и замены их на другие классы препаратов, но очевидно, что в этом случае терялось бы органопротективное действие ИАПФ и БРА, обладающих доказанным влиянием на прогноз у пациентов с АГ, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, сердечной и почечной недостаточностью.

В фундаментальных исследованиях показано, что некоторые БРА (олмесартан, телмисартан, лозартан и азилсартан), а также ИАПФ каптоприл и лизиноприл увеличивают концентрацию матричной РНК или белка АПФ-2 у крыс и в клеточных линиях Сасо-2, однако дозы БРА и ИАПФ в доклинических исследованиях были намного выше доз, используемых в клинической практике, поэтому показанное влияние препаратов на экспрессию и активность АПФ-2 нельзя экстраполировать на клиническую практику. Клинические данные о влиянии БРА или ИАПФ на экспрессию или активность АПФ-2 в тканях человека *in vivo* отсутствуют [4, 5].

Уже в апреле 2020 г. опубликовано 1-е когортное исследование, выполненное с участием 1128 пациентов, в котором показано, что среди госпитализированных с COVID-19 и сопутствующей АГ назначение ИАПФ/БРА было связано с более низкой общей смертностью (3,7%) по сравнению с пациентами, не принимавшими ИАПФ/БРА (9,8%) [6]. Очевидно, что когортное нерандомизированное исследование имеет определенные ограничения, однако оно стало отправной точкой для дальнейшего изучения вопроса.

В августе 2020 г. на Европейском конгрессе кардиологов представлено бразильское исследование BRACE-Corona, в котором рандомизировали 659 стационарных пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести, которые принимали ИАПФ или БРА до госпитализации. Целью исследования была оценка внутрибольничной и 30-дневной выживаемости в зависимости от продолжения ($n=325$) или прекращения ($n=334$) приема ИАПФ или БРА. По результатам исследования статистически значимых различий между группами не было. Смертность составила 2,7% для группы отмены против 2,8% для группы продолжения; отношение шансов (ОШ) 0,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–2,52. Таким образом, авторы пришли к выводу, что если у пациентов есть показания к продолжению лечения блокаторами РАС, то терапию прекращать не следует [7].

G. Mancía и соавт. провели исследование «случай-контроль» с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 в регионе Ломбардия (Италия), который серьезно пострадал от пандемии. В этом исследовании 6272 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, которая была диагностирована в период с 21 февраля по 11 марта 2020 г., сравнивали с 30 759 пациентами из контрольной группы. В многомерном регрессионном анализе ни ИАПФ, ни БРА не были связаны с вероятностью инфекции SARS-CoV-2. Дополнительный анализ, в котором сравнивали пациентов с тяжелым и смертельным течением инфекции с пациентами подобранной контрольной группы, также не показал связи между этими препаратами и тяжелым течением COVID-19 [8].

H. Reynolds и соавт. провели исследование, основанное на данных электронных медицинских карт 12 594 пациентов системы здравоохранения Нью-Йоркского университета, прошедших тестирование на COVID-19 в период с 1 марта по 15 апреля 2020 г. Из 5894 пациентов с положительным тестом у 1002 констатировано тяжелое течение болезни (поступление в отделение интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких или смерть). При помощи метода псевдорандомизации авторы оценили, связана ли вероятность положительного результата теста с каждым из нескольких классов антигипертензивных препаратов, а также есть ли корреляция между тяжестью заболевания COVID-19 у лиц и теми же классами препаратов. Байесовский анализ не продемонстрировал взаимосвязи между положительным результатом теста и тяжестью заболевания ни с одним из проанализированных классов препаратов, включая ИАПФ и БРА [9].

Авторы нескольких других исследований, проведенных в Китае и Великобритании, пришли к такому же выводу [10–13]. Среди небольших когортных исследований примечательна работа J. Meng и соавт. ($n=42$). Помимо оценки тяжести клинического течения у пациентов с COVID-19 авторы проанализировали уровень интерлейкина-6 и отдельные показатели клеточного иммунитета. Показано, что у пациентов, получавших терапию ИАПФ или БРА, не только была более низкой частота тяжелого течения болезни, но и имелась тенденция к более низкому уровню интерлейкина-6 в периферической крови. Кроме того, терапия блокаторами РАС увеличивала количество CD3 и CD8 Т-клеток в периферической крови и снижала пиковую вирусную нагрузку по сравнению с другими гипотензивными препаратами. Эти данные подтверждают пользу ИАПФ или БРА для потенциального улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, имеющих АГ [10].

Эти исследования не поддерживают гипотезу о том, что назначение ИАПФ или БРА повышает риск заражения SARS-CoV-2, развития тяжелой формы COVID-19 среди уже инфицированных или повышает летальность у COVID-положительных пациентов. Безусловно, наблюдательные исследования имеют очевидные недостатки, связанные с пассивным набором больных и относительной несопоставимостью основной группы и группы контроля. Тем не менее тот факт, что несколько исследований в разных популяциях и с разным дизайном пришли к одинаковому выводу, позволяет заключить, что продолжение использования ИАПФ и БРА не наносит вреда пациентам с COVID-19.

В марте 2021 г. выполнен метаанализ 52 исследований (40 когортных исследований, 6 серий случаев, 4 исследования «случай-контроль», 1 рандомизированное клиническое исследование и 1 перекрестное), в которых приняли участие 101 949 пациентов: из них 26 545 (26%) получали ИАПФ или БРА. С поправкой на ковариаты у пациентов, получавших блокаторы РАС, отмечено достоверное снижение риска смерти [скорректированное отношение рисков (ОР) 0,57, 95% ДИ 0,43–0,76; $p<0,001$] и тяжелых нежелательных явлений (ОР 0,68, 95% ДИ 0,53–0,88; $p<0,001$). По заключению авторов, прием блокаторов РАС у пациентов с COVID-19, страдающих АГ или множественными сопутствующими заболеваниями, не связан с более высокой смертностью и риском тяжелых нежелательных явлений. Напротив, ИАПФ и БРА могут обладать протективным действием, особенно у пациентов с АГ [14].

В метаанализ N. Jia и соавт. включено 28 исследований с 73 465 пациентами, в 22 исследованиях с 19 871 пациентом оценивали смертность от всех причин. Результаты показали отсутствие связи между использованием ИАПФ/БРА и смертностью: ОШ 1,02, 95% ДИ 0,71–1,46; $p=0,90$, индекс гетерогенности – I^2 88%; скорректированное ОШ у 6260 пациентов из 0,96, 95% ДИ 0,77–1,18; $p=0,68$, I^2 0%.

В 6 исследованиях с участием 10 030 пациентов показано снижение смертности при лечении ИАПФ/БРА: ОШ 0,53, 95% ДИ 0,34–0,84; $p=0,007$, I^2 68%. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что ИАПФ/БРА не повышают госпитальную смертность от всех причин у пациентов с COVID-19, но могут быть связаны со снижением риска 30-дневной смертности от всех причин [15].

Наконец, в последний метаанализ М. Fernando и соавт. включено 26 исследований, в которых участвовали 8389 человек, получавших ИАПФ и БРА, и 20 989 человек, не получавших блокаторы РАС. Обращало на себя внимание то, что у пациентов, которым назначали ИАПФ или БРА, было больше факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В метаанализе продемонстрирована связь между назначением ИАПФ/БРА и тяжелым течением или фатальным исходом заболевания (ОР 1,23, 95% ДИ 1,06–1,42; $p=0,006$, $I^2=88\%$), но при анализе чувствительности эта связь исчезла. Не выявлено связи между назначением блокаторов РАС и смертностью (ОР 1,18, 95% ДИ 0,92–1,50; $p=0,19$, $I^2=82\%$). Полученные результаты авторы связывают с большей распространенностью факторов риска у пациентов, получавших ИАПФ и БРА, а не с собственным влиянием блокаторов РАС на течение болезни [16].

В контексте обсуждаемой темы представляют интерес данные международного регистра HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19), в который включены данные 6503 пациентов из Испании и Италии. Из них до госпитализации 36,8% получали какой-либо блокатор РАС. Пациенты, получавшие блокаторы РАС, были старше, чаще мужского пола, с большим числом сопутствующих заболеваний – соответственно, смертность и частота перевода в отделение реанимации были выше, однако после статистической коррекции данных эти различия исчезли. Среди тех, кому лечение блокаторами РАС в стационаре было продолжено, были более молодые пациенты с менее тяжелым течением COVID-19. Пациенты, получавшие блокаторы РАС, демонстрировали значительно лучшие результаты с меньшими показателями смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии, респираторной недостаточности, потребности в искусственной вентиляции легких, сепсиса и почечной недостаточности ($p<0,05$ для всех). По мнению авторов, ни догоспитальное, ни стационарное назначение блокаторов РАС при COVID-19 не ухудшает прогноз, хотя указывает на группу высокого риска. При этом продолжение терапии улучшает выживаемость и уменьшает риск краткосрочных осложнений [17].

В настоящее время в Индии и Австралии продолжается набор в рандомизированное исследование CLARITY, целью которого будет изучить влияние БРА на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В этом исследовании максимально переносимую суточную дозу БРА будут сравнивать со стандартным лечением [18].

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений то, что блокаторы РАС (ИАПФ и БРА) не увеличивают риск инфицирования коронавирусом и безопасны для инфицированных и заболевших пациентов. Отдельные данные о более тяжелом течении болезни связаны лишь с тем, что пациенты, нуждающиеся в терапии блокаторами РАС, как правило, имеют более тяжелые соматический статус и коморбидность (АГ, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, сердечную недостаточность).

В настоящее время в литературе нет доказательной базы по поводу преимущества одного блокатора РАС перед другим в условиях COVID-19. Имеющиеся когортные, рандомизированные исследования и их метаанализы, как правило, рассматривают оба класса препаратов в целом. Соответственно, в реальной клинической практике врачу остается ориентироваться на традиционные соображения, основанные на особенностях фармакокинетики и фар-

макодинамики препаратов, а также анализе сочетанной патологии и возможных лекарственных взаимодействий. Особенностью течения COVID-19 во многих ситуациях является комплексное повреждающее воздействие на печень, обусловленное как прямым вирусным повреждением, микротромбозами и цитокиновой реакцией, так и токсическим действием противовирусных и иммуносупрессивных препаратов. Так, в разной степени гепатотоксичностью обладают как «старые» антиковидные препараты, такие как гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир, так и те молекулы, которые применяют в сегодняшней практике (фавипиравир, ремдесивир, ивермектин). Описаны также поражения печени при использовании антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра) и ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и т.д.) [19].

В этой ситуации для лечения сердечно-сосудистой патологии уместно вспомнить о лизиноприле – ИАПФ, который не подвергается печеночной трансформации, не является пролекарством и не связывается с белками плазмы крови [20, 21]. Последнее обстоятельство определяет возможность применения препарата в условиях множественных сложно прогнозируемых лекарственных взаимодействий.

В клинических исследованиях О.М. Михеевой и соавт., Л.Б. Лазебника и соавт. показаны эффективность и безопасность лизиноприла у пациентов с различными заболеваниями печени, в том числе неалкогольной жировой болезнью и циррозом, при этом по антигипертензивной эффективности лизиноприл превосходил эналаприл, а фармакокинетические кривые на фоне приема лизиноприла не различались у пациентов с циррозом печени и в контрольной группе [22, 23]. У пациентов после трансплантации печени сравнивали гипотензивную эффективность и влияние на состояние сосудистой стенки препаратов различных групп: антагониста кальция амлодипина, β -адреноблокатора бисопролола и ИАПФ лизиноприла. Показано, что лизиноприл снижал артериальное давление эффективнее других препаратов и в большей степени улучшал податливость сосудистой стенки, чем бисопролол и амлодипин [24].

С позиции современных клинических рекомендаций по лечению АГ большинству пациентов с данным заболеванием на старте показано назначение фиксированной комбинации лекарственных препаратов, что позволяет не только быстрее достичь целевого артериального давления, но и повысить приверженность лечению [25]. В настоящее время в России имеется целая линейка 2- и 3-компонентных фиксированных комбинаций на основе лизиноприла, в том числе новая комбинация с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в замедленной форме высвобождения (Диротон® Плюс, «Гедеон Рихтер»).

Заключение

Подводя итоги, следует еще раз отметить, что блокаторы РАС вполне безопасны при лечении пациентов с COVID-19, при этом их органопротективные преимущества сохраняются и у пациентов, инфицированных коронавирусом. Выбор конкретного препарата должен основываться на клинико-фармакологических свойствах и доказательной базе.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Gedeon Richter Ltd.

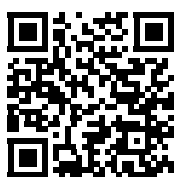
Литература/References

1. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Accessed: 17.09.2021.
2. Davidson AM, Wysocki J, Battle D. Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications. *Hypertension*. 2020;76(5):1339-49. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256

3. Sommerstein R, Grani C. Rapid response: preventing a Covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid19. *BMJ*. 2020;368:m810. DOI:10.1136/bmj.m810
4. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648-54. DOI:10.1038/s41440-020-0455-8
5. Reus P, Schneider A-K, Ulshöfer T, et al. Characterization of ACE Inhibitors and AT1R Antagonists with Regard to Their Effect on ACE2 Expression and Infection with SARS-CoV-2 Using a Caco-2 Cell Model. *Life*. 2021;11(8):810. DOI:10.3390/life11080810
6. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
7. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254-64. DOI:10.1001/jama.2020.25864
8. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.
9. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441-8.
10. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60. DOI:10.1080/22221751.2020.1746200
11. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):825-30. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624
12. Wang Z, Zhang D, Wang S, et al. A Retrospective Study from 2 Centers in China on the Effects of Continued Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926651. DOI:10.12659/MSM.926651
13. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):967-74. DOI:10.1002/ehf.1924
14. Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213594. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
15. Jia N, Zhang G, Sun X, et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on the risk of all-cause mortality and other clinical outcomes in patients with confirmed COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;10.1111/jch.14329. DOI:10.1111/jch.14329
16. Fernando ME, Drovandi A, Golledge J. Meta-analysis of the association between angiotensin pathway inhibitors and COVID-19 severity and mortality. *Syst Rev*. 2021;10(1):243. DOI:10.1186/s13643-021-01802-6
17. Núñez-Gil LJ, Olier I, Feltes G, et al. HOPE COVID-19 Investigators (Cols Appendix). Renin-angiotensin system inhibitors effect before and during hospitalization in COVID-19 outcomes: Final analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Am Heart J*. 2021;237:104-15. DOI:10.1016/j.ahj.2021.04.001
18. Hockham C, Kotwal S, Wilcox A, et al. CLARITY Investigators. Protocol for the Controlled evaluation of Angiotensin Receptor blockers for COVID-19 respiratory disease (CLARITY): a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):573. DOI:10.1186/s13063-021-05521-0
19. Satsangi S, Gupta N, Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436-46. DOI:10.14218/JCTH.2020.00174
20. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):207-24. DOI:10.2165/00003088-200241030-00005
21. Hayes PC, Plevris JN, Bouchier IA. Pharmacokinetics of enalapril and lisinopril in subjects with normal and impaired hepatic function. *J Hum Hypertens*. 1989;3(Suppl. 1):153-8.
22. Михеева О.М., Дроздов В.Н., Комиссаренко И.А. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими заболеваниями печени. *Терапевтический архив*. 2011;83(12):49-55 [Mikheeva OM, Drozdov VN, Komissarenko IA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive patients with chronic diseases of the liver. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(12):49-55 (in Russian)].
23. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М., и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с патологией печени. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология*. 2009;49(3):28-33 [Lazebnik LB, Komissarenko IA, Mikheeva OM, et al. Combination therapy of arterial hypertension combined with liver pathology. The place of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Kardiologiya*. 2009;49(3):28-33 (in Russian)].
24. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77(5):748-50. DOI:10.1097/01.tp.0000116418.78963.dc
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика и ведение больных с инфарктом миокарда 2-го типа

Е.В. Резник^{✉1-3}, Ю.Ю. Голубев¹, Л.М. Михалева^{2,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Аннотация

Инфаркт миокарда (ИМ) – острое повреждение миокарда (подтвержденное нарастанием и/или снижением уровня кардиального тропонина Т и/или I) в условиях доказанной острой ишемии миокарда, проявляющейся клиническими симптомами и/или ишемическими изменениями на электрокардиограмме. ИМ 2-го типа представляет собой ИМ, не связанный с коронарным атеротромбозом, вторичный по отношению к состоянию, которое приводит к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Причинами ИМ 2-го типа могут быть спазм коронарных артерий (КА), коронарная микрососудистая дисфункция, эмболия, диссекция КА, аорты, брадиаритмия, тахикардия, дыхательная недостаточность с тяжелой гипоксемией, анемия, кровопотеря, гипотония/шок различной этиологии, тяжелая артериальная гипертензия, хирургические вмешательства и др. ИМ 2-го типа составляет 2–70% всех случаев ИМ. Чаще ИМ 2-го типа встречается у женщин, пожилых, тяжелых коморбидных пациентов. У 3–24% больных с ИМ 2-го типа протекает с подъемом сегмента ST, у остальных – без подъема. При коронароангиографии (и аутопсии) при ИМ 2-го типа атеросклероз КА выявляется у 25–90% пациентов, но отсутствует тромбоз КА. Смертность больных с ИМ 2-го типа, как правило, выше, чем у пациентов с ИМ 1-го типа. Данная статья посвящена проблеме диагностики и тактики ведения больных с ИМ 2-го типа.

Ключевые слова: некроз/повреждение сердечной мышцы, инфаркт миокарда, тропонин, ишемия и повреждение миокарда, атеротромбоз, несоответствие доставки и потребления кислорода миокарда, прогноз, лечение, инфаркт миокарда 2-го типа, перипроцедурный инфаркт

Для цитирования: Резник Е.В., Голубев Ю.Ю., Михалева Л.М. Диагностика и ведение больных с инфарктом миокарда 2-го типа. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 765–771. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201129

REVIEW

Diagnostics and management of patients with type 2 myocardial infarction

Elena V. Reznik^{✉1-3}, Yuri Yu. Golubev¹, Liudmila M. Mikhaleva^{2,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

³Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Myocardial infarction (MI) is an acute myocardial injury (confirmed by increasing/decreasing of cardiac troponin T and/or I) in conditions of proven acute myocardial ischemia, manifested by clinical symptoms of acute ischemia and/or ischemic changes on the ECG. Type 2 MI is a form of MI that is not associated with coronary atherothrombosis, secondary to a condition that results in an imbalance between myocardial oxygen intake and oxygen consumption. Type 2 MI can be caused by coronary artery spasm, coronary microvascular dysfunction, embolism, dissection of coronary arteries, aorta, bradyarrhythmia, tachyarrhythmia, respiratory failure with severe hypoxemia, anemia, blood loss, hypotension/shock of other etiology, severe hypertension, surgical interventions. Type 2 MI accounts for 2–70% of all cases of MI. More often type 2 MI occurs in women, elderly, severe, comorbid patients. Type 2 MI is ST segment elevation MI in 3–24% of patients and non-ST elevation MI in others. Coronary angiography (and autopsy) in type 2 MI reveals coronary atherosclerosis in 25–90%, but there is no coronary artery thrombosis. Mortality in patients with type 2 MI is generally higher than in patients with type 1 MI. This article is devoted to the problem of diagnosis and management of patients with type 2 myocardial infarction.

Keywords: cardiac muscle necrosis, myocardial infarction, troponin, ischemia and myocardial injury, atherothrombosis, inconsistency in the delivery and consumption of myocardial oxygen, prognosis, treatment, myocardial infarction type 2, periprocedural infarction

For citation: Reznik EV, Golubev YuYu, Mikhaleva LM. Diagnostics and management of patients with type 2 myocardial infarction. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 765–771. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201129

Информация об авторах / Information about the authors

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-кардиолог, терапевт ГБУЗ «ГКБ №31», врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Голубев Юрий Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0971-3616

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клин. морфологии ФГБНУ НИИМЧ, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ №31». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31, Buyanov City Clinical Hospital. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Yuri Yu. Golubev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0971-3616

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology, City Clinical Hospital №31. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Введение

Связь окклюзии и тромбоза коронарной артерии (КА) с некрозом миокарда обнаружена в конце XIX в. Затем предложили термин «инфаркт миокарда» (ИМ), определение которого многократно менялось (рис. 1). В 1950–70-х годах в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определение и диагностика ИМ основывались на изменениях электрокардиограммы (ЭКГ). Далее Европейское общество кардиологов (ЕОК) и Американский колледж кардиологии (АКК) предложили определение ИМ с учетом кардиальных биомаркеров и клинической картины. В 2007 г. рекомендовали 1-е универсальное определение ИМ и классификацию с 5 типами, в 2018 г. – 4-е универсальное определение ИМ (см. рис. 1) [1, 2].

В соответствии с 4-м универсальным определением ИМ – это острое повреждение миокарда в условиях доказанной клинически и/или электрокардиографически острой ишемии миокарда [2].

Повреждение миокарда

О повреждении миокарда свидетельствует повышение в крови уровня кардиального тропонина I (выявляется при кардиальном повреждении) и/или Т (повышается при повреждении сердца и скелетных мышц) выше 99-го перцентиля от верхней границы нормы (ВГН). После инвазивных вмешательств на сердце повреждение миокарда доказывает повышение уровня тропонина >99-го перцентиля от ВГН у пациентов с исходно нормальным уровнем или повышение

>20% от исходного [3]. Повреждение миокарда может быть острым и хроническим. При остром отмечается нарастание и/или снижение (динамика) уровня тропонина, при хроническом – уровень тропонина стабилен (рис. 2; табл. 1) [4].

Доказательствами наличия острой ишемии миокарда могут являться клинические симптомы острой ишемии и/или ишемические изменения на ЭКГ [2].

Клинические проявления острой ишемии миокарда – боль или дискомфорт за грудиной или в левой половине грудной клетки. Боль может иррадиировать в левое плечо, руку, нижнюю челюсть, провоцируется физическим или психоэмоциональным перенапряжением. Пациентов также могут беспокоить эквиваленты боли (одышка или утомляемость) или атипичные симптомы: сердцебиение, тошнота, рвота, боль в животе [5].

ЭКГ-признаками острой ишемии миокарда (при отсутствии блокады ножек пучка Гиса и гипертрофии левого желудочка) является наличие в двух смежных отведениях [2]:

- 1) новой элевации сегмента ST в точке J величиной ≥ 1 мм во всех отведениях, кроме V_2-V_3 (в отведениях V_2-V_3 ; ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет; ≥ 5 мм у мужчин <40 лет или $\geq 1,5$ мм у женщин независимо от возраста (рис. 3);
- 2) новой горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 0,5$ мм и/или инверсий зубца T >1 мм в отведениях с заметным зубцом R или отношением $R/S >1$;
- 3) блокады правой ножки пучка Гиса, не связанной с изменениями частоты сердечных сокращений в сочетании с нарушениями реполяризации;

Рис. 1. Хронология определений ИМ [2].

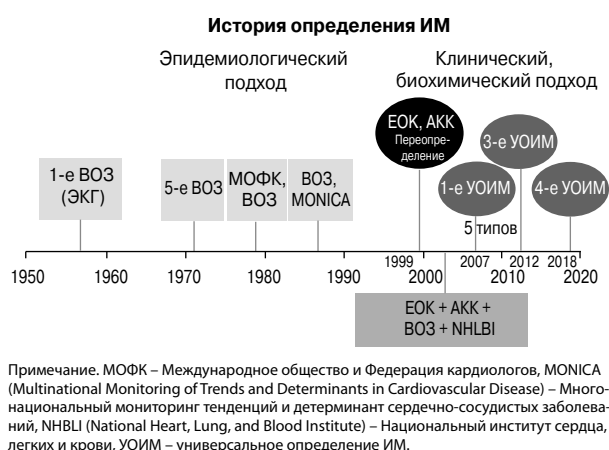


Рис. 2. Острое и хроническое повреждение миокарда, критерии ИМ [2].

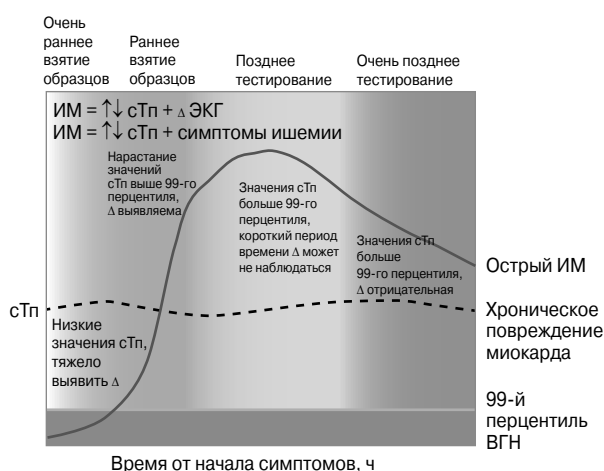
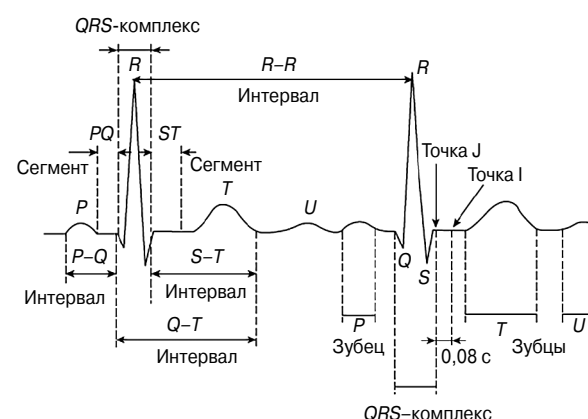


Рис. 3. Зубцы, сегменты, интервалы на ЭКГ. Точки J и I [7].



Точка J – точка, в которой заканчивается зубец S и начинается сегмент ST. Точка I – точка на расстоянии 0,08 с от точки J (на расстоянии 2 мм при скорости 25 мм/с).

Таблица 1. Причины повышения сТп [1]

1-я группа	2-я группа	3-я группа
ИМ	Сердечные причины	Системные состояния
	Сердечная недостаточность	Сепсис, инфекции
	Миокардит	Хроническая болезнь почек
	Кардиомиопатия любого типа, в том числе такоубо	Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние
	Процедуры коронарной реваскуляризации	Тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия
	Манипуляции на сердце (кроме реваскуляризации)	Инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз и др.)
	Катетерная абляция	Химиотерапия
	Разряд дефибриллятора	Критическая патология
	Контузия/травма сердца	Тяжелые физические нагрузки

Таблица 2. Типы ИМ [1]		
Тип ИМ	Характеристика	Критерии диагностики
1-й	Наличие коронарного атеротромбоза на фоне разрушения атеросклеротической бляшки (ее разрыва или эрозии)	Нарастание и/или снижение тропонина (хотя бы одно значение должно превышать 99-й перцентиль от ВГН) в сочетании с хотя бы одним из перечисленного [8]: 1. Клинические проявления острой ишемии миокарда 2. ЭКГ-признаки острой ишемии миокарда 3. Появление на ЭКГ патологического зубца Q 4. Выявление новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии либо новых участков нежизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методик 5. Выявление тромба в КА по данным КАГ или аутопсии [9]
2-й	Отсутствие коронарного атеротромбоза, наличие дисбаланса между поступлением и/или потреблением кислорода миокардом	Нарастание и/или снижение тропонина (хотя бы одно значение должно превышать 99-й перцентиль от ВГН) в сочетании с хотя бы одним из перечисленного [8]: 1. Клинические проявления острой ишемии миокарда 2. ЭКГ-признаки острой ишемии миокарда 3. Появление на ЭКГ патологического зубца Q 4. Выявление новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии либо новых участков нежизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методик
3-й	Смерть до забора анализа на тропонин до его повышения (может быть выявлен на аутопсии) [1]	Наступление сердечной смерти на фоне явных симптомов ишемии миокарда, сопровождающихся появлением предположительных новых ишемических изменений на ЭКГ или фибрилляцией желудочков до забора крови на биомаркеры или до момента повышения биомаркеров, или выявление ИМ на аутопсии
4-й	Развивается в течение 48 ч после ЧКВ	Подтверждается при 5-кратном повышении тропонина или более чем на 20% от исходно повышенного уровня тропонина в сочетании с хотя бы одним из перечисленного: 1. Вновь выявленные ишемические изменения на ЭКГ 2. Появление патологического зубца Q 3. Появление предположительно нового участка нежизнеспособного миокарда (вероятно, ишемической природы) 4. Ангиографические признаки, указывающие на развитие осложнений, нарушающих кровоток (диссекция КА, окклюзия крупной эпикардиальной артерии или шунта, тромботическая окклюзия боковой ветви, нарушения коллатерального кровотока, дистальная эмболизация)
5-й	Развивается в течение 48 ч после коронарного шунтирования	Подтверждается при 10-кратном повышении тропонина или более чем на 20% от исходно повышенного уровня тропонина в сочетании с хотя бы одним из перечисленного: 1. Вновь выявленные ишемические изменения на ЭКГ 2. Появление патологического зубца Q 3. Появление предположительно нового участка нежизнеспособного миокарда (вероятно, ишемической природы) 4. Ангиографические признаки, указывающие на развитие осложнений, нарушающих кровоток (диссекция КА, окклюзия крупной эпикардиальной артерии или шунта, тромботическая окклюзия боковой ветви, нарушения коллатерального кровотока, дистальная эмболизация)

Таблица 3. Причины ИМ 2-го типа [2]	
Уменьшение перфузии миокарда	Увеличение потребности миокарда в кислороде
1. Атеросклероз КА без разрыва бляшек (стабильная бляшка)	1. Пароксизм тахикардии продолжительностью >20 мин
2. Спазм КА	2. Гипертонический криз
3. Коронарная микрососудистая дисфункция (эндотелиальная дисфункция, дисфункция гладких мышц, симпатическая дисрегуляция)	3. Периоперационный период
4. Эмболия КА фрагментами вегетаций при инфекционном эндокардите, кальцинатами при кальцинозе структур сердца, тромбами из предсердий при фибрилляции предсердий, тромбами из желудочков при аневризмах	
5. Диссекция КА (спонтанный разрыв стенки с накоплением крови в ложном просвете, который может уменьшать истинный просвет артерии)	
6. Диссекция аорты с распространением на КА	
7. Выраженная брадикардия	
8. Дыхательная недостаточность с тяжелой гипоксемией	
9. Тяжелая анемия, кровопотеря	
10. Гипотония/шок различной этиологии	

4) элевации сегмента *ST* в отведении *aVR* (с типичным паттерном нарушения реполяризации), рассматривается как эквивалент ИМ с подъемом сегмента *ST* [6].

Классификация ИМ. Выделяют 5 типов ИМ (табл. 2).

ИМ 2-го типа – ИМ, не связанный с коронарным атеротромбозом, он является вторичным по отношению к состоянию, которое приводит к несоответствию между доставкой и потребностью миокарда в кислороде [10].

Распространенность. Частота ИМ 2-го типа широко варьирует от <2 до >70% всех ИМ [1]. Наиболее часто ИМ 2-го типа встречается у женщин (46%), пожилых, тяжелых и коморбидных пациентов (в том числе с сахарным диабетом).

Основные причины развития ИМ 2-го типа можно разделить на 2 группы: связанные со снижением перфузии ми-

окарда и с увеличением потребности миокарда в кислороде (табл. 3) [11]. Макро- и микроскопическая картина ИМ 2-го типа представлена на рис. 4–6.

Клиническая картина

В клинической картине ИМ 2-го типа боль в грудной клетке бывает реже, чем при ИМ 1-го типа, чаще встречаются одышка и другие нетипичные симптомы. На ЭКГ у 3–24% пациентов с ИМ 2-го типа регистрируется элевация сегмента *ST* (*STEMI*, *ИМПST*) [12]. Чаще при ИМ 2-го типа повреждение миокарда бывает небольшим, в связи с чем элевации *ST* на ЭКГ может не быть (*NSTEMI*, *ИМбпST*) [8].

При коронароангиографии (КАГ) и аутопсии при ИМ 2-го типа у 25–90% больных выявляется атеросклеротическое поражение КА. У пациентов с ИМ 2-го типа на фоне

Рис. 4. Макрофотография. Левая КА (стрелки) у пациента с ИМ 2-го типа. Выраженный атеросклероз (атероматоз, атерокальциноз) со стенозом просвета до 75%.

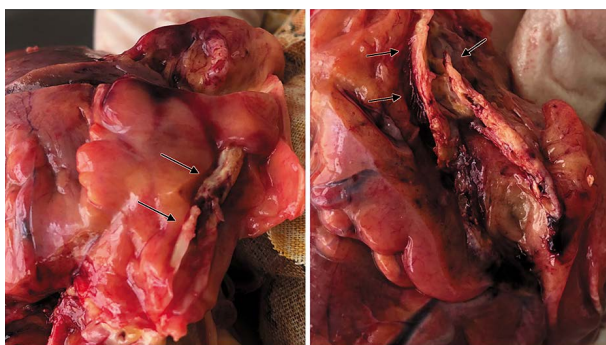


Рис. 5. Микрофотография левой КА у пациента с ИМ 2-го типа. Морфологические признаки атеросклероза, просвет артерии уменьшен более чем наполовину за счет утолщения интимы. Интима содержит плотную волокнистую ткань. В атрофированной меди обнаруживается эозинофильный материал (стрелки) в форме полумесяца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (слева) и $\times 100$ (справа).

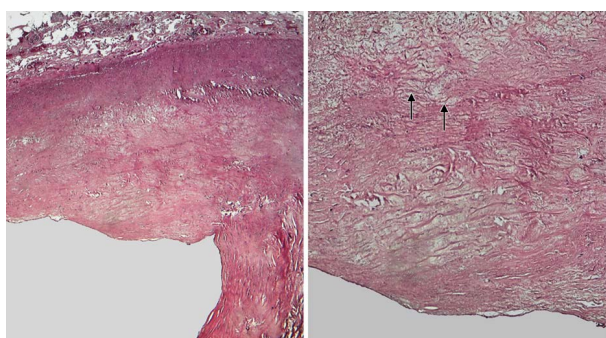
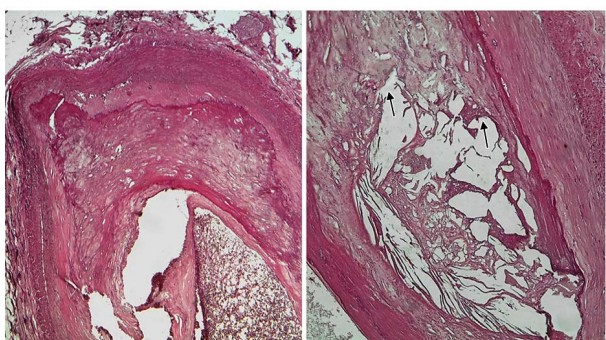


Рис. 6. Микрофотография левой КА у пациента с ИМ 2-го типа. Морфологические признаки выраженного атеросклероза с атероматозом и атерокальцинозом (стрелки), просвет артерии уменьшен более чем наполовину. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (слева) и $\times 100$ (справа).



ишемической болезни сердца (ИБС) клинические проявления и прогноз хуже, чем у больных без ИБС, особенно при значительном повышении тропонина [8].

Диагностика ИМ 2-го типа основана на выявлении повреждения миокарда. Признаков острой ишемии миокарда и болевого синдрома может не быть [12]. Алгоритм интерпретации повреждения миокарда и диагностики ИМ 1 и 2-го типов представлен на рис. 7. Выявление тромба в КА во время ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или аутопсии подтверждает диагноз ИМ 1-го типа, его отсутствие – ИМ 2-го типа.

Рис. 7. Алгоритм интерпретации повреждения и диагностики ИМ [2].

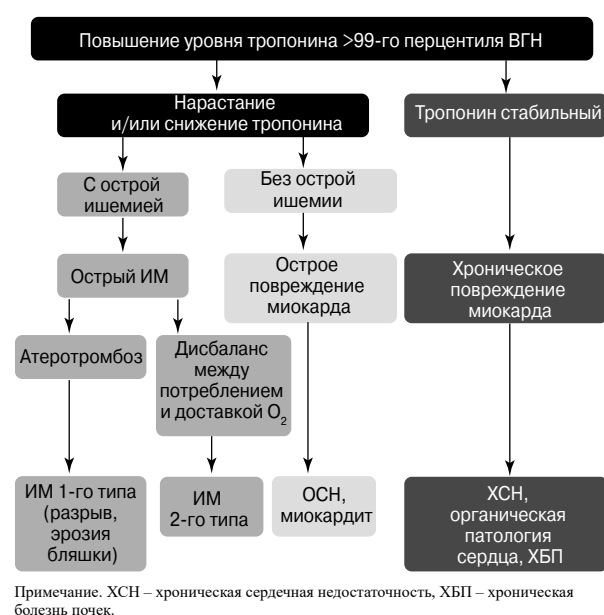
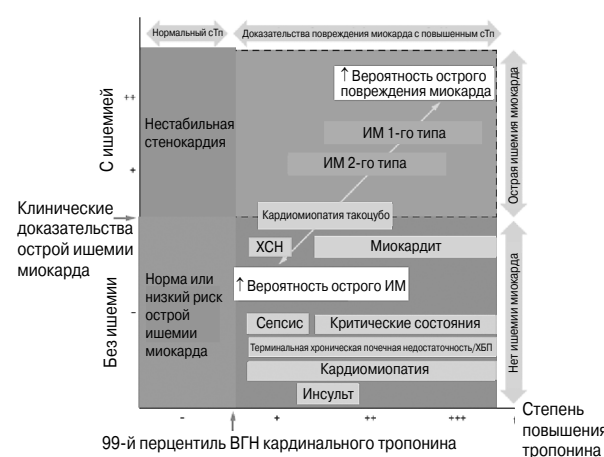


Рис. 8. Алгоритм дифференциальной диагностики нестабильной стенокардии, хронического повреждения и ИМ [13].



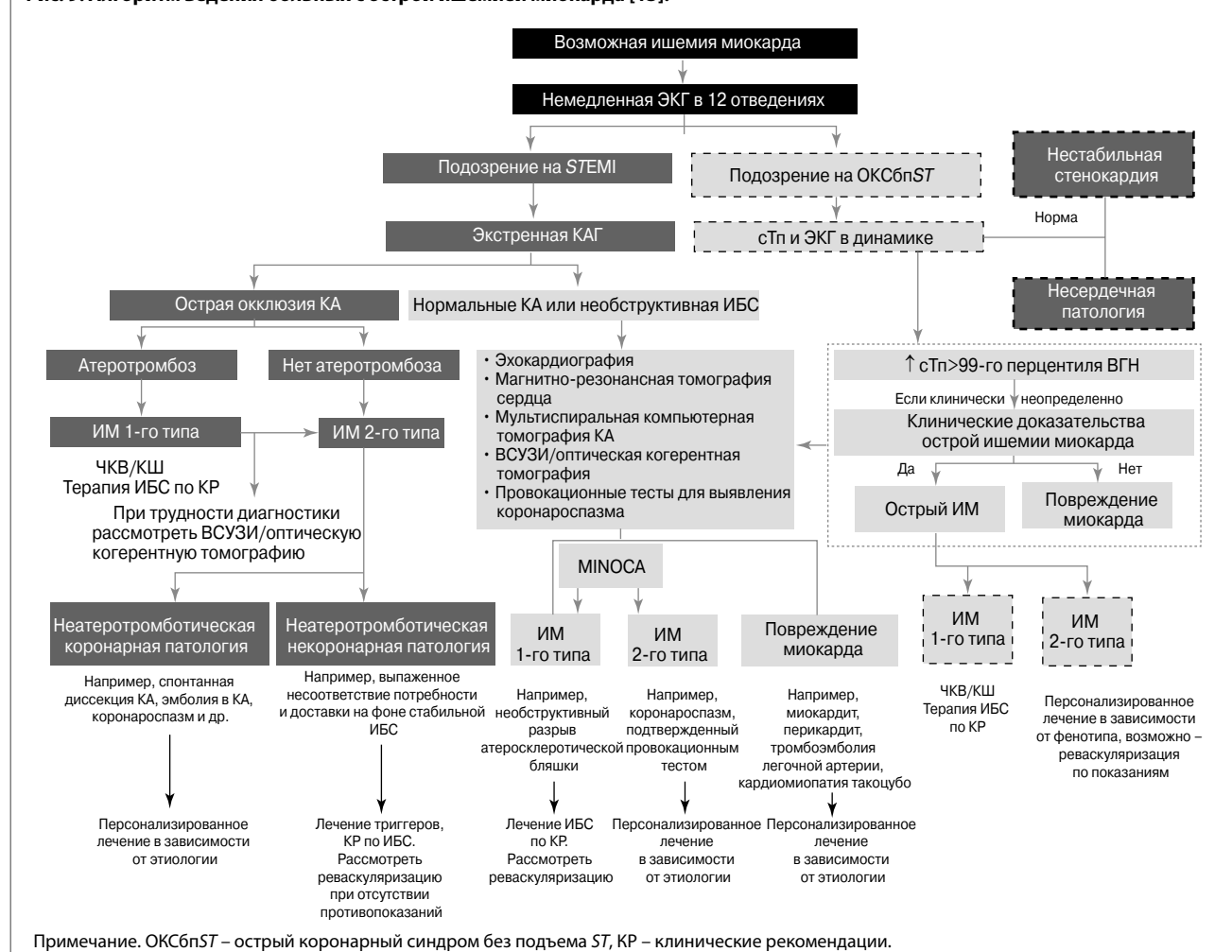
Алгоритм дифференциальной диагностики нестабильной стенокардии, хронического повреждения и ИМ представлен на рис. 8.

Перипроцедурный (периперационный) ИМ является одним из самых грозных осложнений больших несердечных операций и связан с плохим прогнозом. Из-за анестезии у основной части пациентов клиническая картина протекает бессимптомно. Прогноз при этом не отличается от прогноза клинически явного периперационного ИМ.

Лабораторное измерение значений высокочувствительного тропонина перед операцией может помочь выявить больных с хроническим повышением тропонина и увеличенным интра- и постоперационным риском [4].

В послеоперационном периоде у 35% пациентов повышается уровень высокочувствительного тропонина, у 17% отмечается изменение его значений в динамике, что свидетельствует о развитии острого повреждения миокарда [14].

Патогенез периперационного ИМ до конца не ясен. Известно, что в периперационный период повышается метаболическая активность организма, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, может вызывать гибель кардиомиоцитов у больных со стабильной ИБС, развитие ИМ 2-го типа. При проведении КАГ у 50–60% пациентов

Рис. 9. Алгоритм ведения больных с острой ишемией миокарда [13].

с периперационным ИМ выявляется нестабильная атеросклеротическая бляшка в КА (с разрывом, надрывом, эрозией), что характерно для ИМ 1-го типа [15]. У остальных периперационный ИМ соответствует 2-му типу.

При отсутствии доказательств острой ишемии миокарда более уместно говорить об остром периперационном повреждении миокарда, которое является распространенным осложнением несердечной хирургии, ассоциированным со значительной краткосрочной и долгосрочной летальностью [15].

ИМ без обструкции КА

Еще одним вариантом ИМ 2-го типа является MINOCA – ИМ, протекающий без обструкции КА. На MINOCA приходится 6–8% ИМ. MINOCA чаще встречается у женщин и у пациентов, поступающих с ИМбпST, чем у мужчин и пациентов с ИМпST. MINOCA может быть следствием атеротромбоза КА, то есть ИМ 1-го типа, также являться результатом коронарного спазма и спонтанной диссекции КА – ИМ 2-го типа [16].

В SWEDHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies registry) – шведской Веб-системе по укреплению и развитию помощи при сердечных заболеваниях, оцениваемый согласно рекомендованным принципам терапии MINOCA выявлен у 8% пациентов с ИМ, которым проведена КАГ, среди них у 18% был ИМ 2-го типа, у 82% – ИМ 1-го типа [17].

КАГ в диагностике ИМ 2-го типа

КАГ позволяет обнаружить поврежденную бляшку, наличие окклюзии и/или тромб в инфарктсвязанной артерии и диагностировать ИМ 1 и ИМ 2-го типа. Экстренная КАГ

необходима пациентам с ИМ при наличии элевации ST на ЭКГ – STEMI (рис. 9). При NSTEMI необходимо определение степени риска, в том числе по шкале GRACE, и принятие решения о необходимости и сроках проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); рис. 10. Абсолютных противопоказаний в КАГ нет, относительными противопоказаниями являются:

- 1) необъяснимая лихорадка;
- 2) нелеченная инфекция;
- 3) острая анемия с гемоглобином <80 г/л;
- 4) тяжелый электролитный дисбаланс;
- 5) тяжелое кровотечение;
- 6) неконтролируемая артериальная гипертензия;
- 7) развивающееся острое нарушение мозгового кровообращения;
- 8) острая декомпенсация сердечной недостаточности;
- 9) дигиталисная интоксикация;
- 10) коагулопатия с международным нормализованным отношением >2;
- 11) активный инфекционный эндокардит;
- 12) острое повреждение почек;
- 13) предшествующее контрастиндуцированное острое повреждение почек.

Дифференциальная диагностика повреждения миокарда, ИМ 1 и 2-го типов представлены в табл. 4.

Лечение

Подход к лечению ИМ 2-го типа должен быть персонализированным (см. табл. 4) и включать контроль объема циркулирующей крови (и его регулирование), артериального давления, сердечного ритма, респираторную поддержку при дыхательной недостаточности и т.п. При выявлении ИБС

Рис. 10. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST в соответствии с первоначальной стратификацией риска.

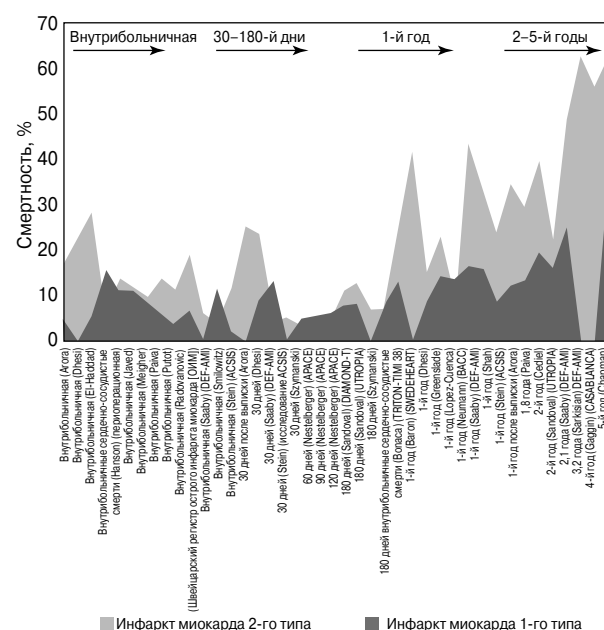
и изменений ЭКГ, характерных для ИМпST или ИМбпST, должны применяться рекомендованные при этом принципы ведения ИМ. Для пациентов без ИБС стратегия лечения ИМ 2-го типа не разработана, должно проводиться лечение основного заболевания [9].

Исходы

В период с 2003 по 2012 г. частота ИМ 1-го типа снизилась с 202 до 84 случаев на 100 тыс. больных ($p<0,001$), частота ИМ 2-го типа – с 130 до 78 случаев на 100 тыс. пациентов ($p=0,02$). Смертность для больных с ИМ 2-го типа выше, чем у пациентов с ИМ 1-го типа. Вероятность летального исхода выше у больных пожилого возраста с факторами риска атеросклероза, почечной дисфункцией, коморбидной патологией, острой сердечной недостаточности (ОСН), тахикардией при поступлении, передней локализацией ИМ (рис. 11) [8].

Заключение

Таким образом, ИМ 2-го типа часто встречается в клинической практике, но дифференциальная диагностика ИМ

Рис. 11. Смертность у пациентов с ИМ 1 и 2-го типа [13].

DEF-AMI – Исследование ОИМ 2007 г. в последовательной популяции пациентов в больницах в Дании
 ACSIS – Израильское исследование острого коронарного синдрома
 APACE – Оценка предикторов прогрессирования острых коронарных синдромов
 DIAMOND-T – Улучшение диагностики инфаркта миокарда с помощью дельты тропонина
 UTROPIA – Использование тропонина I при острых коронарных синдромах
 TRITON-TIMI 38 – Исследование по оценке улучшения исходов лечения за счет оптимизации ингибирования тромбоцитов с помощью прасугрел-тромболизиса при инфаркте миокарда 38
 SWEDHEART – Шведская веб-система для усиления и развития доказательной базы по лечению сердечных заболеваний, оцененная в соответствии с реестром рекомендованных препаратов
 BACC – Биомаркеры при сердечной реанимации
 CASABLANCA – Архив образцов крови из катетера при сердечно-сосудистых заболеваниях

2-го типа, острого повреждения и ИМ 1-го типа затруднительна. Ведение пациентов с ИМ 2-го типа проблематично из-за недостаточной доказательной базы. Лечение должно быть персонализированным и включать подходы, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и повышающие его доставку.

Таблица. 4. Дифференциальная диагностика ИМ 1, 2-го типа и повреждения миокарда: клиническая картина

	ИМ 1-го типа	ИМ 2-го типа	Повреждение миокарда
Проявления	Часто кардиальные	Часто некардиальные	Обычно некардиальные
Симптомы	Часто типичная боль в грудной клетке или ее эквиваленты	Часто атипичная боль в грудной клетке	Обычно отсутствует дискомфорт в грудной клетке
Динамика тропонина	Обычно типичное повышение и снижение	Часто типичное повышение и снижение	Обычно нет явного повышения и снижения
Максимальный уровень тропонина	Обычно высокий	Часто умеренный и ниже, чем при ИМ 1-го типа	Обычно умеренный, иногда нет явного пика
Динамика ЭКГ	Обычно имеется элевация или депрессия сегмента ST или изменения зубца T	Может присутствовать элевация или депрессия сегмента ST или неишемические изменения зубца T	Обычно неспецифические
Дезагреганты	Показаны, данные подтверждают эффективность двойной антиагрегантной терапии для вторичной профилактики ИМ	Неопределенное значение, считается, что не приносят пользы при ИМ 2-го типа Однако антиагрегантная терапия рекомендуется для вторичной профилактики часто сопутствующей ИБС	Неопределенное значение, считается, что не приносят пользы
Антикоагулянты	Показаны, данные подтверждают эффективность	Неопределенное значение, считается, что не приносят пользы (кроме случаев эмболий в КА)	Неопределенное значение, считается, что не приносят пользы
Статины	Показаны, данные подтверждают эффективность	Неопределенное значение, считается, что не приносят пользы при ИМ 2-го типа Однако статины рекомендуются для вторичной профилактики часто сопутствующей ИБС	Неизвестное значение, считается, что не приносят пользы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Подготовка статьи велась всеми авторами, они внесли весомый вклад в ее создание. Перед публикацией авторы одобрили финальную версию статьи. Е.В. Резник – генерация идеи, подбор материалов для анализа и написания работы, написание и коррекция текста статьи; Ю.Ю. Голубев – выполнение работы по подбору, интерпретации и описанию иллюстративного материала, подбор и проведение анализа опубликованной литературы по теме статьи, написание текста статьи; Л.М. Михалева – разработка дизайна статьи, подготовка иллюстративного материала и финальной версии статьи.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. E.V. Reznik – idea generation and article writing; Yu.Yu. Golubev – performing work on the selection, interpretation and description of illustrative material, selection and analysis of published literature on the topic of the article; L.M. Mikhaleva – development of the article design, preparation of the final version of the article.

Литература/References

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35. DOI:10.1161/CIR.0b013e31826e1058
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in skeletal myopathies. *J Am Cardiol Coll*. 2018;71:1540-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.070
- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al.; International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*. 2015;48:201-3. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021
- Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2:105-14. DOI:10.1016/j.jacbs.2017.01.006
- de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, de Winter RJ. Precordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol*. 2016;49:76-80. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2015.10.005
- Резник Е.В., Никитин И.Г. Клинические нормы. Кардиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Reznik EV, Nikitin IG. Klinicheskie normy. Kardiologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian). DOI:10.33029/9704-5851-8-CAR-2020-1-448
- Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016;37:1268-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehv592
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
- Cediel G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with nonischemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103:616-22. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310243
- Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Cardiol Coll*. 2017;70:1569-72. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.784
- Лебедева О.К., Кухарчик Г.А. Препараты госпитальных осложнений у пациентов с нефатальным инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;1(74):72-6 [Lebedeva OK, Kukharchik GA. Prediktory gospiitalnykh oslozhnenii u patsientov s nefatálnym infarktóm miokarda i sakharým diabetóm 2-go tipa. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2020;1(74):72-6 (in Russian)].
- Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1846-60. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.018
- Tricoci P. Consensus or controversy? Evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*. 2017;63:82-90. DOI:10.1373/clinchem.2016.255208
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137:2635-50. DOI:10.1161/circulationaha.117.029289
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al.; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehw149
- Lindahl B, Baron T, Erling D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135(16):1481-9. DOI:10.1161/circulationaha.116.026336

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCOR.RU

Оценка лабораторной эффективности клопидогрела после плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

Н.В. Кучкина, Н.В. Церетели, И.Е. Чернышева, Е.И. Воробьева, И.В. Зубкова, С.П. Семитко✉, Д.Г. Иоселиани, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние антиагреганта клопидогрела на агрегационную активность тромбоцитов у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено исследование влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов у 57 пациентов с ишемической болезнью сердца и стентированием коронарных артерий. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю включены пациенты (n=31), которые не болели COVID-19, во 2-ю вошли 26 человек, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года (в среднем 5±1,3 мес) до момента включения в исследование.

Результаты. В обеих группах применение клопидогрела обуславливало снижение агрегации тромбоцитов до целевых значений. Агрегация тромбоцитов, для оценки которой использовался метод Борна, составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Агрегация тромбоцитов, оцениваемая методом оптической трансмиссионной агрегометрии (система VerifyNow, P2Y12), составила 152,3 и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Полученные данные по группам не имели достоверных различий и подтверждали высокую лабораторную эффективность клопидогрела. Кроме того, в представленных группах нами не обнаружено достоверных различий в уровне маркера воспаления – С-реактивного белка, уровне фибриногена, лейкоцитов, а также D-димера.

Заключение. У пациентов, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года до момента включения в исследование, лабораторная эффективность клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг/сут соответствует целевым показателям и достоверно не отличается от таковой у не болевших COVID-19 пациентов. На данном этапе исследования полученные результаты не указывают на необходимость изменения протокола двойной антиагрегантной терапии при стентировании коронарных артерий у стабильных пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года до момента включения в исследование, и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), тромбоциты, агрегация тромбоцитов, стентирование коронарных артерий, антиагрегантная терапия

Для цитирования: Кучкина Н.В., Церетели Н.В., Чернышева И.Е., Воробьева Е.И., Зубкова И.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г., Фомин В.В. Оценка лабораторной эффективности клопидогрела после плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 772–776. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201174

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of laboratory effectiveness of clopidogrel after elective endovascular procedures in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19)

Natalia V. Kuchkina, Nino V. Tsereteli, Irina E. Chernysheva, Elena I. Vorobyeva, Irina V. Zubkova, Sergey P. Semitko✉, David G. Iosseliani, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the impact of antiplatelet agent clopidogrel on the aggregation platelet activity in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. The impact of clopidogrel on platelet aggregation was studied in 47 patients with coronary heart disease after coronary artery stenting. The patients were assigned to 2 groups: group 1 comprised the patients who were not affected by COVID-19 (n=31), while group 2 comprised the patients who had COVID-19 (n=26) 3 months – 1 year (mean, 5±1.3 months) before being included in the study.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Кучкина Наталия Владимировна – канд. биол. наук, зав. клинико-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7605-5302

✉ **Sergey P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Natalia V. Kuchkina – Cand. Sci. (Biol.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7605-5302

Results. The use of clopidogrel contributed to platelet aggregation decrease to the target levels in both groups. Platelet aggregation, assessed by Born technique, was 22.9 and 22.7% in groups 1 and 2, respectively. Platelet aggregation, assessed by the technique of optical transmission aggregometry (system VerifyNow, P2Y12), was 152.3 and 147.2 PRU in groups 1 and 2, respectively. The data obtained in each group were not significantly different and attested to high laboratory effectiveness of clopidogrel. Besides, we did not find reliable differences in the levels of inflammation marker: C-reactive protein, fibrinogen, leucocytes, as well as of D-dimer, in the studied groups.

Conclusion. In 3 months – 1 year after COVID-19, the laboratory effectiveness of Clopidogrel used in standard dosage of 75 mg/day is compliant with target indices and does not differ from the effectiveness in patients with no history of COVID-19. At this stage of our study, the obtained results do not imply the necessity of changing the protocol of double antiplatelet therapy after coronary artery stenting in stable patients with coronary artery disease, who suffered COVID-19 three months – 1 year before being included in the study, and show the necessity of further investigations.

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), platelet, platelet aggregation, coronary artery stenting, antiplatelet therapy

For citation: Kuchkina NV, Tsereteli NV, Chernysheva IE, Vorobyeva EI, Zubkova IV, Semitko SP, Iosseliani DG, Fomin VV. Evaluation of laboratory effectiveness of clopidogrel after elective endovascular procedures in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 772–776. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201174

Актуальность

Тромбоциты играют ключевую роль в обеспечении гемостаза при повреждении сосудистой стенки. В реализации функций первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза различают семь основных фаз тромбоцитарных реакций: адгезия, распластывание, реакция высвобождения и агрегация, ретракция кровяного сгустка, экспонирование 3-го тромбоцитарного фактора (фосфолипидов) и активация каскада свертывающей системы крови. Реакцию адгезии опосредуют мембранные белки тромбоцитов, гликопротеиды Ia–IIa и VI, являющиеся рецепторами коллагена, а также гликопротеид Ib – рецептор фактора Виллебранда. Параллельно процессу адгезии происходит активация тромбоцитов. Среди соединений, способных активировать тромбоциты, физиологически наиболее активными считаются коллаген, локализованный в субэндотелиальных структурах, аденозиндифосфат (АДФ), высвобождающийся из поврежденных клеток, и тромбин, образующийся в участке повреждения в результате инициации каскада свертывания.

В силу того, что тромбоциты играют существенную роль в патогенезе атеросклероза и тромбоза, применение анти-тромбоцитарных препаратов оказывается благоприятным в профилактике ишемического инсульта, острого коронарного синдрома и внезапной сосудистой смерти у больных

с повышенным риском таких исходов, включая лиц с выраженным атеросклерозом или атеротромбозом [1]. Анти-тромбоцитарная терапия – стандарт лечения больных с острым коронарным синдромом независимо от стратегии реваскуляризации [2], больных со стабильными формами ишемической болезни сердца, перенесших коронарное стентирование.

Препараты тиенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, являются важнейшей составляющей антиагрегантной терапии. Клопидогрел зарекомендовал себя в качестве высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [3]. Антиагрегантная эффективность клопидогрела обеспечивается окислением пролекарства и превращением его ферментами системы цитохрома P450 CYP в активный метаболит, который селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцита P2Y12, что приводит к подавлению активации гликопротеинового рецепторного комплекса P2b/P3a и утрате способности тромбоцитов «отвечать» на стимуляцию АДФ [4]. После метаболической активации его фармакологические эффекты опосредуются разновидностью P2-пуриновых рецепторов – P2Y12, локализованных на поверхности тромбоцитов [4]. Ингибирующий эффект достигает максимума через 5–7 дней регулярного приема. После прекращения приема

Церетели Нино Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1517-5244

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3269-541X

Воробьева Елена Ивановна – врач клинко-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4464-9189

Зубкова Ирина Викторовна – врач клинко-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8092-1907

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6425-7428

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Nino V. Tsereteli – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1517-5244

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3269-541X

Elena I. Vorobyeva – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4464-9189

Irina V. Zubkova – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8092-1907

David G. Iosseliani – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6425-7428

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

	1-я группа	2-я группа	p
Число больных	31	26	>0,05
Возраст, лет (среднее)	64,2±3,2	67,0±2,4	0,522
Индекс массы тела	28,8±4,8	30±4,7	0,179
Пол			
Мужчины	23 (74,2%)	17 (65,4%)	>0,05
Женщины	8 (25,8%)	9 (34,6%)	>0,05
Перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе	17 (54,8%)	10 (38,5%)	>0,05
ФК стенокардии, среднее	2,64±0,29	2,86±0,11	0,709
Артериальная гипертензия	30 (96,8%)	23 (88,5%)	>0,05
Сахарный диабет	8 (25,8%)	5 (19,2%)	>0,05
COVID-19 в анамнезе, давность, мес		5±1,3	

клопидогрела агрегация тромбоцитов возвращается к исходному уровню через 5–7 дней [5].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови – гиперкоагуляцией. У таких пациентов часто повышен уровень D-димера, высокая концентрация которого является предиктором неблагоприятных исходов [6, 7]. У больных COVID-19 часто диагностируются как очевидные тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов, так и признаки тромбоза на микроциркулярном уровне [8]. Идет поиск основных механизмов гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. SARS-CoV-2 проникает в эндотелиальные клетки, и возникающее в результате этого повреждение способно вызывать миграцию тромбоцитов в места инвазии, что обуславливает развитие выраженной эндотелиальной дисфункции и индукцию агрегации тромбоцитов [9]. При COVID-19 может наблюдаться снижение количества тромбоцитов как за счет снижения продукции, так и за счет разрушения или утилизации при формировании внутрисосудистых сгустков [6, 10]. Имеющиеся в литературе данные указывают, что при COVID-19 происходит процесс воспаления, оказывающий влияние на тромбоциты и систему плазменного гемостаза и сопровождающийся активацией иммунной системы [11].

В настоящее время изучается целый ряд лекарственных средств: антикоагулянтов и антиагрегантов, которые могли бы эффективно использоваться для профилактики и лечения тромботических осложнений при заболевании, вызванном коронавирусом нового типа – SARS-CoV-2. Так, например, результаты бразильского многоцентрового исследования, опубликованные в журнале «Lancet» (2021 г.), свидетельствуют о нецелесообразности применения лечебных доз ривароксабана у стабильных больных COVID-19 [12]. Большое количество вопросов у специалистов вызывает эффективность существующих протоколов профилактики тромботических осложнений у лиц, перенесших коронарное стентирование на фоне или после коронавирусной инфекции. Так, согласно данным литературы, агрегационная активность у пациентов с COVID-19 остается малоисследованной. Отмечено, например, что у пациентов с COVID-19 на госпитальном этапе инфекционного заболевания степень АДФ- и адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов может быть значительно снижена под влиянием проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [13].

Цель и задачи

Учитывая особенности изменения гемостаза у пациентов с COVID-19, а также противоречивые данные по использованию антикоагулянтных и антиагрегантных лекарственных препаратов у этой категории пациентов, нам представляется важным оценить влияние наиболее распространенного антиагреганта клопидогрела на функциональную активность тромбоцитов у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Это

представляется важным в аспекте достаточности выбора стандартной двойной антиагрегантной терапии у данной категории пациентов при выполнении им эндоваскулярных процедур на коронарных и периферических артериях в рамках оказания плановой медицинской помощи.

Материалы и методы

В данном исследовании проанализированы результаты обследования 57 больных (70,2% мужчин и 29,8% женщин) с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) и выполненными эндоваскулярными процедурами на коронарных артериях. Пациенты проходили лечение в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в апреле – мае 2021 г. Всем больным выполнено коронарное стентирование, в связи с чем, согласно клиническим рекомендациям, все они получали двойную антиагрегантную терапию: клопидогрел (75 мг/сут) не менее 7 дней до включения в исследование и ацетилсалициловую кислоту в стандартной дозировке (75 мг/сут). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты (n=31), которые не болели новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (подтверждено отсутствием титра специфических иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови). Во 2-ю группу вошли 26 человек, перенесших COVID-19 от 3 мес до 1 года (в среднем 5±1,3 мес) до момента включения в исследование. Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

На момент проведения исследования средний возраст больных составил 66,7±8,7 года (64,2±3,2 в 1-й группе и 67,0±2,4 – во 2-й соответственно). У всех пациентов установлен диагноз «стабильная стенокардия различных ФК». Инфаркт миокарда перенесли 17 (54,8%) и 10 (38,5%) пациентов обеих групп, ФК стенокардии на момент обследования составил в среднем 2,76±0,11. Наличие артериальной гипертензии зарегистрировано у 30 (96,8%) пациентов 1-й группы и 23 (88,5%) пациентов 2-й. Как следует из представленных сведений по всем клинико-анамнестическим данным, за исключением перенесенного COVID-19, группы были статистически сопоставимы.

Работа основана на данных лабораторной диагностики: оценке показателей гемостаза и системного воспалительного ответа. Кровь из локтевой вены забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,8% цитрат натрия или активатором свертывания. Для получения «богатой» тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 150 G. Для получения «бедной» тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 2000 G.

Определение агрегационной активности тромбоцитов выполнялось турбодиметрическим методом, предложенным Г. Борном и Дж. О'Брайеном [14, 15], являющимся в настоящее время наиболее распространенным подходом к исследованию агрегации тромбоцитов и основным на регистрации изменений светопропускания обогащен-

Таблица 2. Показатели агрегации тромбоцитов и С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, лейкоцитов в изучаемых группах пациентов

	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=26)	p
Агрегация тромбоцитов (по Борну), %	22,9±9,3	22,7±10,3	0,014
Агрегация тромбоцитов (P2Y12 VerifyNow), PRU	152,3±49,2	147,2±57,5	0,067
Пациенты с признаками резистентности к клопидогрелу (отсутствие ингибирования агрегации тромбоцитов)	5 (16,1%)	3 (11,5%)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	3,7±6,4	3,3±4,9	0,0496
D-димер, мг/л	0,42±0,1	0,45±0,2	1,339
Фибриноген, г/л	2,8±0,6	2,9±0,5	0,128
Лимфоциты, %	2,1±0,4	2,4±0,3	0,6
Лейкоциты, 10 ⁹ л	6,1±1,4	6,3±1,9	0,084

ной тромбоцитами плазмы. В качестве активатора агрегации нами использован АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л. Исследование проводили на лазерном двухканальном агрегометре «АЛАТ-2 Биола» (Россия). Также для исследования агрегации тромбоцитов мы использовали метод оптической трансмиссионной агрегометрии (система VerifyNow, тест P2Y12, США). Данная система определяет скорость и степень изменения прохождения света в образцах цельной крови в зависимости от степени агрегации тромбоцитов [16].

Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови проводили на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (Horiba ABX SAS, Франция).

Определение содержания фибриногена в «бедной» тромбоцитами плазме крови выполняли на автоматическом коагулометре CA 560 Sysmex с использованием набора реагентов Multifibren U (Siemens).

Определение содержания D-димера в «бедной» тромбоцитами плазме осуществляли на автоматическом коагулометре CA 560 Sysmex с использованием набора реагентов Innovance D-Dimer (Siemens).

Определение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови выполнялось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «Хитахи 902» (Япония).

Для оценки значимости отличий 2 независимых групп пациентов применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Данные по исследованию агрегации тромбоцитов и маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, а также D-димера) в группах пациентов, не имеющих в анамнезе COVID-19 (1-я группа) и переболевших новой коронавирусной инфекцией (2-я группа), суммированы в табл. 2.

Согласно представленным данным, в обеих группах пациентов мы наблюдали значимое снижение агрегации тромбоцитов как результат действия клопидогрела. Агрегация тромбоцитов по данным классического метода Борна (где в качестве индуктора активации использовался АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л) составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп действие клопидогрела, по тесту VerifyNow P2Y12, было оптимальным и сопоставимым: 152,3 PRU и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Согласно представленным данным (см. табл. 2), нами также не выявлено различий между исследуемыми группами в уровне маркеров воспалительной реакции: С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, а также концентрации D-димера.

Обсуждение

Агрегация тромбоцитов по данным классического метода Борна (где в качестве индуктора активации использовался АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л) составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Нормальные

значения, определенные в нашей лаборатории для данного метода оценки агрегации тромбоцитов, составляют 37–67%, и полученные нами показатели свидетельствуют о значимом ингибирующем влиянии клопидогрела, что согласуется с данными литературы. Так, известно, что при приеме клопидогрела в дозировке 75 мг/сут отмечается подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое достигает максимального эффекта через 5–7 дней. В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подается в среднем на 40–60% [17].

Результаты VerifyNow P2Y12-теста показывают остаточную реактивность тромбоцитов в единицах реактивности PRU (Platelet Reactivity Units). Как следует из рекомендаций к тесту VerifyNow P2Y12, «терапевтическое окно» оптимальных значений PRU при приеме клопидогрела должно составлять 95–208 PRU [16]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп действие клопидогрела по тесту VerifyNow P2Y12 было оптимальным и сопоставимым: 152,3 и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Нами не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, не имеющих в анамнезе COVID-19 (1-я группа) и переболевших новой коронавирусной инфекцией (2-я группа).

В обеих группах наблюдались пациенты, у которых нами не выявлено ингибирующего влияния клопидогрела на функциональную активность тромбоцитов: 5 пациентов в 1-й группе и 3 – во 2-й, что составляет от общего числа больных в группах 16,1 и 11,5% соответственно (см. табл. 2). Этим пациентам клопидогрел заменен на тикагрелор через нагрузочную дозу 180 мг. Результаты также согласуются с данными литературы. Известно, что особенностью клопидогрела является необходимость метаболической биоактивации при участии ферментов системы цитохрома P450 для реализации антиагрегантного эффекта. При этом в образовании активного метаболита основную роль играет изофермент CYP2C19 [18]. Ген CYP2C19 имеет несколько аллельных вариантов и кодирует одноименный фермент в организме человека. Одним из наиболее распространенных и хорошо изученных однонуклеотидных полиморфизмов является CYP2C19*2, что ассоциировано с продукцией изофермента с низкой ферментативной активностью, это, следовательно, проявляется низкой чувствительностью пациента к действию клопидогрела. Частота встречаемости такого полиморфизма в популяции достигает 25–30% [19]. Полученные нами данные в 1 и 2-й группах согласуются с имеющимися данными литературы и свидетельствуют о том, что в группе пациентов, перенесших COVID-19, частота резистентности к клопидогрелу достоверно не отличалась от указанных значений.

Заключение

Таким образом, в обеих группах нами не отмечено достоверных различий в показателях лабораторной эффективности клопидогрела по подавлению способности агрегации тромбоцитов, оцениваемой нами по АДФ-зависимой агрегации методом Борна, а также по тесту VerifyNow P2Y12.

Также не обнаружено достоверных различий в уровне маркеров воспаления – С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, лейкоцитов между исследуемыми группами. Как следует из представленных данных, при нормальных значениях провоспалительных маркеров перенесенный COVID-19 в анамнезе не влияет на функциональную активность и агрегацию тромбоцитов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клопидогрел в стандартной дозировке 75 мг/сут может применяться в качестве компонента двойной дезагрегантной терапии после выполнения плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у стабильных пациентов, переболевших формой COVID-19 в среднеотдаленные сроки наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110(10):1202-8.
- Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*. 2000;60(2):347-77.
- Boyden TF, Nailamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1399-402.
- Terlpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Haematol*. 2020;95(7):834-47.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2103-9.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.
- Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-72.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-61.
- Lopes RD, de Barros ES, Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-63. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01203-4
- Марочков А.В., Липницкий А.Л., Цопов Д.С., и др. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты. *Новости хирургии*. 2020;28(5):558-64 [Marochkov AV, Lipnitskii AL, Tsopov DS, et al. Osobennosti agregatsii trombotsitov u patsientov s infektsiei COVID-19. Predvaritel'nye rezul'taty. *Novosti khirurgii*. 2020;28(5):558-64 (in Russian)].
- Born GVR. Quantitative investigation into aggregation of blood platelets. *J Physiol (Lond)*. 1962;162:67-8.
- O'Brien JR. Platelet aggregation. Part II. Some results of a new study. *J Clin Pathol*. 1962;15:452-5.
- Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Tromb Haemost*. 2008;99(2):409-15.
- Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н., и др. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (плавикс) и его дженерика (клапидакс): результаты наблюдательного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4(156):75-81 [Skotnikov AS, Sizova ZhM, Baglikov AN, et al. Sravnenie vlianiia na agregatsiiu trombotsitov original'nogo preparata (plaviks) i ego dzhenerika (klapitaks): rezul'taty nabludatel'nogo issledovaniia. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;4(156):75-81 (in Russian)].
- Savi P, Herbert JM, Pfeiffer AM, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992;44(3):527-32.
- Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical Significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913-58.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Взаимодействие лекарственных средств и кофе

А.П. Переверзев^{✉1}, О.Д. Остроумова^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Кофе – самый широко потребляемый напиток в мире. Около 80% населения мира принимают кофе и другие кофейные продукты ежедневно, а для жителей Финляндии, Норвегии, Исландии и Северной Америки данный показатель достигает 90% случаев. Кофе состоит из большого числа химических компонентов, в том числе кофеина, хлорогеновых кислот, дитерпенов и тригонеллинов, которые являются наиболее биологически активными и наиболее важными составляющими напитка. Прием кофе одновременно с лекарственными средствами (ЛС) может влиять на их фармакокинетический профиль, изменяя процесс абсорбции, степень растворения, уровень кислотности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), влияя на состояние проницаемости мембран клеток ЖКТ, на время транзита пищи по ЖКТ за счет образования нерастворимых комплексов и ингибирования глюкозо-6-фосфатазы. Кофе может снизить всасывание в кишечнике неорганических соединений, препаратов железа, кальция, а также некоторых органических соединений (глюкоза, витамин D и др.) в случае их одновременного приема с кофе. Употребление большого количества кофе за счет активного диуреза может также способствовать усилению выведения из организма электролитов (в том числе натрия, хлоридов) и витаминов. Еще одним потенциальным типом взаимодействия ЛС и кофе является фармакодинамический тип (на уровне рецепторов и фармакологических эффектов). Например, в инструкциях по медицинскому применению ЛС – антагонистов адренергических рецепторов (например, салбутамол, салметерол, эпинефрин) и метилксантинов (аминофиллин, теофиллин) содержится информация о том, что совместный прием кофе способствует дополнительной стимуляции центральной нервной системы и усиливает их токсичность. Специалистам практического здравоохранения следует знать и обязательно учитывать потенциальные взаимодействия ЛС и кофе и обеспечить соответствующий временной промежуток между их приемом, что позволит избежать развития потенциальных осложнений фармакотерапии.

Ключевые слова: лекарственные средства, кофеин, нежелательные реакции, взаимодействия лекарство-пища, кофе

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Взаимодействие лекарственных средств и кофе. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 777–783. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201089

REVIEW

Interaction of drugs and coffee

Anton P. Pereverzev^{✉1}, Olga D. Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Coffee is the most widely consumed beverage in the world. About 80% of the world's population consumes coffee and other coffee products on a daily basis. For residents of Finland, Norway, Iceland and North America this figure reaches 90%. Coffee consists of a large number of chemical constituents, including caffeine, chlorogenic acids, diterpenes and trigonellins, which are the most biologically active and most important constituents of the beverage. Taking coffee together with drugs can affect their pharmacokinetic profile, changing the absorption process, the degree of dissolution, pH of the gastrointestinal tract (GIT), affecting the state of permeability of the membranes of the GIT cells, on the transit time of food through the GIT, as well as for due to the formation of insoluble complexes and inhibition of glucose-6-phosphatase. Coffee can reduce intestinal absorption of inorganic compounds (iron, calcium preparations), as well as some organic compounds (glucose, vitamin D, etc.) if taken simultaneously with coffee. Drinking large amounts of coffee due to active diuresis can also increase the elimination of electrolytes (including sodium, chlorides) and vitamins from the body. Another potential type of interaction between drugs and coffee is the pharmacodynamic type (at the level of receptors and pharmacological effects). For example, the instructions for the medical use of drugs – adrenergic receptor antagonists (for example, salbutamol, salmeterol, epinephrine) and methylxanthines (aminophylline, theophylline) contain information that the joint intake of coffee contributes to additional stimulation of the central nervous system and increases their toxicity. Healthcare practitioners should know and be sure to take into account the potential interactions between drugs and coffee and ensure an appropriate time interval between taking drugs and coffee, which will avoid the development of potential complications of pharmacotherapy.

Keywords: medicines, caffeine, unwanted reactions, drug-food interactions, coffee

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD. Interaction of drugs and coffee. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 777–783. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201089

Введение

Кофе – самый широко потребляемый напиток в мире. Около 80% населения мира принимают кофе и другие кофейные продукты ежедневно, а для жителей Финляндии,

Норвегии, Исландии и Северной Америки данный показатель достигает 90% случаев [1, 2]. Кофе состоит из большого числа химических компонентов, в том числе кофеина, хлорогеновых кислот, дитерпенов и тригонеллинов, которые

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

✉ **Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

являются наиболее биологически активными и важными составляющими напитка [3–5].

Выделяют 2 типа взаимодействия лекарственных средств (ЛС) и пищи: фармакокинетический (на уровне всасывания – абсорбции, распределения, метаболизма и выведения) и фармакодинамический (на уровне рецепторов и фармакологических эффектов) [1, 6].

Как правило, специалисты практического здравоохранения и пациенты не осведомлены о потенциальных рисках развития нежелательных реакций (НР) и возможном снижении эффективности фармакотерапии, которые могут возникнуть вследствие взаимодействия ЛС и кофе, поэтому повышение информированности всех субъектов обращения ЛС о возможных осложнениях совместного приема ЛС и кофе является важной задачей для практического здравоохранения. Исходя из указанного, целью данной статьи является обзор литературных данных о различных типах взаимодействий ЛС и кофе, их последствиях и способах профилактики НР, являющихся следствием данного взаимодействия.

Фармакокинетический тип взаимодействия ЛС и кофе

Влияние кофе на абсорбцию ЛС

Изменение абсорбции ЛС вследствие образования комплексных соединений кофе с ЛС

Кофеин – основной биологически активный компонент кофе, может **образовывать комплексные соединения с различными химическими веществами** (особенно ЛС – слабыми кислотами) за счет дипольных или водородных связей между поляризованными карбонильными группами кофеина и атомом водорода слабых кислот. Например, кофеин образует водородные комплексы с ЛС, которые имеют фенольную группу, являются производными фенола и алифатическими спиртами. Так, при одновременном приеме с кофеином из-за образования соответствующих комплексов линейно возрастает растворимость парааминобензойной кислоты [1, 7]. Также кофе и другие кофеинсодержащие продукты влияют на фармакокинетический профиль эсциталопрама за счет образования комплексов между этим ЛС и кофеином, что приводит к снижению биодоступности эсциталопрама на 33,15% (in vitro) и 28% (in vivo) [1, 8].

В исследовании in vitro показано, что добавление кофе к нейролептикам – фенотиазинам (включая флуфеназин, хлорпромазин, тиоридазин, прохлорперазин и трифторперазин) и бутирфенонам способствует образованию нерастворимых соединений, снижая их абсорбцию [9, 10]. Так до 80% хлорпромазина в дозе 10–40 мг выпадает в осадок после приема уже 1 чашки кофе [9, 10].

Кофе может снизить всасывание в кишечнике неорганических соединений, например, препаратов железа (снижение абсорбции на 39–90%) в случае их одновременного приема с кофе. Если кофе употреблялся за 1–2 ч до еды, взаимодействий с препаратами железа не наблюдалось [1, 9–12]. По этой причине рекомендуется, чтобы временной промежуток между приемом кофе и других напитков, содержащих кофеин, и препаратов, включающих железо, составлял не менее 1 ч [1, 7, 9–12].

Кофе также снижает всасывание препаратов левотироксина (Т4) в кишечнике на 55% за счет секвестрирования Т4 и уменьшения всасывания гормона [13]. В литературе представлено интересное описание клинического случая [14], в котором у 52-летней белой женщины из Олбани (штат Нью-Йорк, США) выявили значительное снижение абсорбции Т4 на фоне его ежедневного приема с чашкой кофе. Первоначально лечащие врачи обратили внимание на отсутствие снижения концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови, несмотря на регулярный прием Т4 [14].

Изменение абсорбции ЛС на фоне изменения pH желудочно-кишечного тракта вследствие приема кофе

Кофеин является активатором рецепторов горького вкуса (TAS2R), которые стимулируют секрецию соляной кислоты и желудочного сока, что приводит к снижению pH содержимого желудка. Избыточная секреция соляной кислоты в желудке может повлиять на степень абсорбции ЛС за счет их диссоциации в кислой среде желудка, перехода лекарственного вещества в нерастворимую форму, изменения скорости растворения ЛС [1]. Скорость деградации ЛС во многом зависит от pH, следовательно, даже небольшое изменение pH может оказывать большое влияние на количество ЛС, которое в неизменном виде достигнет тонкого отдела кишечника, сможет проникнуть в системный кровоток и оказать фармакологическое действие. К тому же на фоне закисления содержимого желудка происходит увеличение скорости его опорожнения, а значит, произойдет смещение pH содержимого двенадцатиперстной кишки в кислую сторону. Такой эффект наблюдается, к примеру, в случае приема мидазолама после употребления 2–3 чашек кофе [1, 15, 16]. Также гиперсекреция соляной кислоты усиливает диссоциацию ЛС – слабых оснований и увеличивает скорость абсорбции ЛС – слабых кислот [1, 9, 15, 16].

Прием 2 чашек кофе (около 120 мг чистого кофеина) способствовал значительному увеличению скорости всасывания ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 650 мг [17]. Механизм, с помощью которого кофеин влияет на скорость всасывания АСК, заключается в усилении секреции кислоты желудочного сока. Снижение pH желудочного сока повышает неионизированную форму ЛС и облегчает его всасывание. Кроме того, известно, что кофеин увеличивает микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка, вероятно, за счет повышения уровня циклического аденозинмонофосфата, что также может способствовать более активному всасыванию [18]. Растворимость галофантрина (противомаларийное средство) увеличивается при одновременном приеме с кофе и другими кофеинсодержащими напитками также за счет снижения pH желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 19].

Кофеин повышает биодоступность эрготамина, который применяется для лечения мигрени [20, 21], вероятнее, путем увеличения скорости и полноты всасывания эрготамина в ЖКТ в присутствии кофеина вследствие увеличения его растворимости в воде и уменьшения pH желудочного сока [22, 23]. Кофеин ускоряет всасывание леводопы в тонком отделе кишечника (уменьшение времени наступления максимальной концентрации – T_{max} приблизительно до 1 ч), что потенциально может быть связано со снижением pH желудочного сока, увеличением скорости опорожнения желудка. Значения максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) леводопы при приеме с кофе, как правило, не изменяются [22].

Фармакокинетика кетопрофена также изменяется в случае его приема одновременно с кофе и кофеинсодержащими напитками. Так, в эксперименте на крысах показано, что при приеме однократной дозы кетопрофена с кофеином C_{max} и AUC кетопрофена увеличилась на 90,1 и 82,7% соответственно по сравнению с приемом без кофеина [23]. В доклиническом исследовании R. Medina-López и соавт. [23] также выявили статистически значимые различия в значениях C_{max} , AUC_{0–24} и AUC_{0–∞} кетопрофена на фоне одновременного приема кофеина по сравнению с результатами у пациентов, которые не употребляли кофеин. Наиболее вероятными причинами изменений фармакокинетики данного нестероидного противовоспалительного средства, по мнению авторов, являются снижение pH содержимого желудка, уменьшение скорости его опорожнения и усиление кровотока слизистой оболочки желудка под действием кофеина. Кроме того, кофе снижает метаболический клиренс кетопрофена за счет уменьшения кровотока в печени [23].

Исследование, проведенное с участием добровольцев в Малайзии, показало, что уровень парацетамола и степень его абсорбции увеличиваются при приеме кофе, содержащего 65 и 195 мг кофеина [24]. T_{max} парацетамола снижалась примерно на 48% при одновременном приеме кофеина, а C_{max} повышалась на 7,6 и 10,6% при дозах кофеина 65 и 195 мг соответственно. Более того, AUC парацетамола увеличивалась на 6,92 и 43,33% при приеме 65 и 195 мг кофеина пропорционально. Однако наблюдаемое среднее пиковое увеличение концентрации парацетамола в сыворотке находилось в пределах терапевтического диапазона (10–20 мкг/мл). Таким образом, увеличение токсичности парацетамола при одновременном приеме его с кофе маловероятно [24]. В другом исследовании, проведенном в Германии с участием 24 добровольцев, ученые определили, что кофеин ускоряет всасывание парацетамола, на что указывает раннее повышение AUC. In vitro тесты кинетики растворения выявили, что это ускоренное всасывание связано с более высокой скоростью растворения парацетамола, возникающей при одновременном введении кофеина по сравнению с эталонным стандартным препаратом парацетамола [25].

Изменение абсорбции ЛС при одновременном приеме кофеина вследствие увеличения времени опорожнения желудка

Кофе также может оказывать действие на всасывание некоторых ЛС, влияя на время опорожнения желудка. Он увеличивает скорость абсорбции ЛС за счет ускорения скорости опорожнения желудка, что делает ЛС более доступным для абсорбции [26, 27]. Тем не менее кофе не оказывает значительного влияния на опорожнение желудка при приеме жидких лекарственных форм [28].

Так, эффективность анальгетического действия АСК повышается в случае его приема с кофе или кофеином. Это может быть связано с тем, что кофеин увеличивает скорость опорожнения желудка. Более быстрое опорожнение желудка способствует стремительной абсорбции препарата. Кроме того, АСК подвергается в желудке моментальному гидролизу до салициловой и уксусной кислоты, и, таким образом, более короткое время пребывания в желудке снижает степень гидролиза до абсорбции [17, 29]. Точно так же ЛС, которые вводили в виде соли, в желудке обычно сразу превращаются в менее растворимую исходную форму. Для этих ЛС совместное применение с кофе может ограничить время, доступное для превращения, что приводит к более высокому системному воздействию, чем если бы ЛС принимались отдельно [1, 9].

Исследование с участием людей, проведенное в Канаде, показало, что концентрация в плазме антигипертензивного препарата фелодипина значительно повышалась при одновременном приеме с кофеином. Как AUC, так и C_{max} фелодипина увеличились с 8,66 до 10,57 (нг/мл в час) и с 1,65 до 2,10 нг/мл соответственно на фоне приема кофеина [30]. Такое усиление абсорбции фелодипина может быть связано с ускорением скорости опорожнения желудка за счет кофеина, что делает ЛС более доступным для абсорбции [30]. С одной стороны, такие изменения способствуют повышению терапевтической эффективности препарата, но, с другой – увеличивается и риск развития НР, в частности гипотензии и ортостатической гипотензии, которые у лиц пожилого и старческого возраста являются одной из главных причин падений.

Влияние кофе на абсорбцию кальция и некоторых антирезорбтивных препаратов, опосредованное через угнетение активности рецепторов витамина D

Кофе подавляет активность рецепторов витамина D в остеобластах. Кросс-секционное исследование, проведенное

на 330 добровольцах мужского и женского пола в возрасте 11–14 лет, показало, что уровень витамина D в крови значительно повышен у тех, кто потреблял 9–12 чашек кофе в неделю [31]. Когда рецепторы витамина D подавлены, концентрация витамина D в крови увеличивается, а, следовательно, абсорбция кальция остеобластами будет снижаться [32–34]. Поскольку витамин D регулирует процесс усвоения кальция, что играет ключевую роль в нормальном формировании костей и зубов, наблюдаемые изменения могут вызвать снижение минеральной плотности костей и повышение риска развития остеопороза [31–34], что особенно актуально для лиц пожилого и старческого возраста, поскольку у них наблюдается меньшее количество рецепторов к витамину D по сравнению с лицами более молодого возраста [31].

Кофе также снижает эффективность некоторых ЛС, на всасывание которых витамин D оказывает сильное влияние, таких как кальций, цинк, фосфор. Поскольку абсорбция кальция напрямую связана с абсорбцией витамина D, кофе опосредованно снижает и абсорбцию кальция [18, 31]. В ряде наблюдательных исследований [35–40] показано, что женщины, которые потребляли более 2 чашек кофе в день, имели низкую минеральную плотность костной ткани и высокий риск развития переломов по сравнению с женщинами, не принимавшими кофе и напитки с кофеином [35–40]. Кофе также снижает абсорбцию антиостеопоротического препарата алендроната: прием алендроната с кофе уменьшает его всасывание примерно на 60% [31–34]. Для получения оптимального фармакологического эффекта препарат необходимо запивать водой натощак, а кофе употреблять не менее чем через 30 мин после приема алендроната [1, 31–34].

Изменение абсорбции ЛС на фоне приема кофе за счет ингибирования глюкозо-6-фосфатазы

Кофе может уменьшить всасывание глюкозы в кишечнике под действием хлорогеновой кислоты – одного из самых распространенных полифенольных соединений, содержащегося в кофе, а также за счет ингибирования активности глюкозо-6-фосфатазы, которая отвечает за высвобождение глюкозы в общий кровоток. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Японии с участием мужчин-добровольцев ($n=49$, возраст 40–64 года, период наблюдения 16 нед), выявили, что в группе добровольцев, потреблявших кофе с кофеином (5 чашек в день), наблюдалось статистически значимое снижение концентраций и площади под кривой глюкозы через 2 ч после ее приема, в то время как в группах, принимавших кофе без кофеина и не принимавших кофе совсем, подобных изменений не выявлено [41]. Кофе также снижает всасывание глюкозы в кишечнике, способствуя рассеиванию электрохимического градиента Na^+ , который участвует в транспорте глюкозы в энтероциты [42].

Другие механизмы влияния кофе на абсорбцию ЛС

Кофеин повышает биодоступность и всасывание некоторых ЛС (например, парацетамола) путем усиления кровотока в желудке и тонком отделе кишечника и снижает кровоток в печени [43]. Так, N. Iqbal и соавт. [43] изучали изменение фармакокинетических характеристик парацетамола в разовой дозе 500 мг на фоне приема кофеина в дозе 60 мг у 10 здоровых мужчин-добровольцев. Обнаружили, что кофеин способствовал значительному и статистически значимому ($p<0,01$) увеличению AUC и AUMC, а также увеличению C_{max} ($p<0,05$) и снижению клиренса ($p<0,05$) парацетамола, что может повышать терапевтическую эффективность парацетамола [43].

Влияние кофе на распределение ЛС

После абсорбции и попадания непосредственно в системный кровоток ЛС распределяется и проникает в ин-

терстициальную и внутриклеточную жидкости всего тела. Этот процесс включает преодоление ряда физиологических барьеров, а его эффективность зависит от физико-химических свойств конкретного ЛС [1, 20], а также способности ЛС к депонированию в той или иной ткани. Так, депонирование ЛС в крови за счет связи с белками плазмы крови или тканях ограничивает концентрацию свободного ЛС. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – наиболее известный барьер, влияющий на распределение ЛС в центральной нервной системе (ЦНС) [6].

Влияние кофе на распределение ЛС за счет изменения проницаемости ГЭБ

Кофе поддерживает уровень экспрессии белков плотных контактов, связывающих клетки ГЭБ друг с другом и препятствующих проникновению нежелательных молекул, в том числе высоколипофильных ЛС в ЦНС [20, 44–46]. Стабилизация ГЭБ с помощью кофе имеет как минимум 2 важных значения при терапевтических вмешательствах у пациентов с неврологическими заболеваниями. Во-первых, кофеин может предотвратить увеличение проницаемости ГЭБ, что препятствует проникновению ЛС в ЦНС. В этой связи пациентам, принимающим ЛС, воздействующие на ЦНС, например ЛС, используемые для лечения болезни Альцгеймера, такие как мемантин и донепезил, необходимо ограничить употребление кофе. Во-вторых, кофе может предотвратить попадание различных токсичных веществ в ЦНС [47].

Влияние кофе на распределение путем ингибирования метаболизма в периферической нервной системе и ЦНС

Такой препарат, как леводопа, проникает в головной мозг через ГЭБ путем активного транспорта. В отличие от дофамина леводопа может легко преодолевать ГЭБ и попадать в ЦНС, после чего превращается в дофамин под влиянием фермента допа-декарбоксилазы [8]. Употребление кофе замедляет превращение L-ДОФА в дофамин за счет ингибирования допа-декарбоксилазы. Кофеин может действовать как аллостерический или конкурентный ингибитор данного фермента [1, 8, 47]. Этот процесс имеет 2 важных следствия: во-первых, он повышает распределение леводопы в тканях мозга посредством активного транспорта и, во-вторых, более чем вдвое увеличивает период полувыведения леводопы в ЦНС [1, 8, 47].

В исследовании, проведенном во Флориде (США), показано, что потребление кофе усиливает действие леводопы, это имеет важное значение для клинической практики как в дебюте, так и по мере прогрессирования болезни Паркинсона [47]. Также сообщалось, что кофе сокращает T_{max} и замедляет процесс превращения леводопы в дофамин в плазме крови [1, 47, 48]. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы для определения долгосрочных эффектов комбинированного лечения и определения оптимальных концентраций кофе для повышения эффективности лечения болезни Паркинсона [1, 49, 50].

Влияние кофе на метаболизм ЛС

Основным ферментом, отвечающим за метаболизм кофеина, является CYP1A2 (играет ключевую роль в метаболизме нескольких широко применяемых в клинической практике ЛС, в том числе варфарина, клопидогрела, амитриптилина, кломипрамина, дулоксетина, клозапина, оланзапина и др.) [1, 49]. Химические вещества, входящие в состав кофе, по всей видимости, могут оказывать различное влияние на активность данного изофермента. Так, результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных (крысы) [50, 51] продемонстрировали, что кофеин является индуктором CYP1A2 – фермента, ответственного в том числе за метаболизм кофеина, однако в исследовании D. Vaynshteyn и соавт. [52], проведенном с участием

людей, показано, что употребление кофе не способствует усилению экспрессии CYP1A2 [52]. В более поздней работе N. Djordjevic и соавт. [53] выявили, что полиморфизм CYP1A2-163C>A оказывает важное влияние на активность CYP1A2 в ответ на потребление кофе в больших количествах и, возможно, именно он является фактором, ответственным за индивидуальные вариации активности фермента CYP1A2. При совместном применении ЛС – субстратов CYP1A2 с кофе происходит конкуренция за связь с ферментом между ЛС и кофеином. Другими словами, кофеин и ЛС действуют как метаболические ингибиторы друг друга, что приводит к снижению скорости элиминации ЛС [1, 49].

По данным J. Hogn и соавт. [54], S. Hagg и соавт. [55], концентрация клозапина в плазме крови здоровых добровольцев повышается на 97% после одновременного приема 2–3 чашек кофе (кофеин 400 мг в день). У женщин, принимавших клозапин на фоне одновременного употребления кофе в большом количестве, концентрация клозапина в сыворотке крови была примерно в 2,5 раза выше по сравнению с концентрацией у тех, кто не пьет кофе [54, 55]. Помимо клозапина после одновременного приема кофе также увеличивалась концентрация в крови таких веществ, как литий, теofilлин, варфарин, некоторых антидепрессантов и антипсихотических препаратов, поскольку они метаболизируются тем же ферментом, что и кофеин [54, 55]. Однако клиническая значимость этих фармакокинетических взаимодействий сильно разнится [54, 55].

Исследование, проведенное на здоровых взрослых кроликах-альбиносах (самцах) для оценки влияния кофеина на антикоагулянтную активность варфарина, показало, что кофе значительно подавляет метаболизм варфарина, насыщая ферменты, которые ответственны за его метаболизм [56]. Из-за этого прием кофеина увеличивает концентрацию варфарина в плазме, что приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению рисков кровотечения. Таким образом, пациентам, получающим терапию варфарином, следует рекомендовать избегать частого употребления кофе и других продуктов, богатых кофеином [56].

Исследование, проведенное в Финляндии с участием здоровых добровольцев, показало, что при одновременном приеме кофеина и мелатонина C_{max} и AUC мелатонина увеличивались в среднем на 142 и 120% соответственно [57]. Такое выраженное влияние кофеина на биодоступность перорального мелатонина, согласно исследованию, наиболее вероятно связано с конкурентным ингибированием CYP1A2 [57]. В работе испанских авторов также обнаружено, что концентрации в плазме крови некоторых ЛС, включая определенные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин), антиаритмические средства (мексилетин), антипсихотические средства (клозапин, псорален, идроциламид и фенилпропаноламин), бронходилататоры (фурафиллин, теofilлин) и хинолоны (эноксацин) были выше при одновременном приеме с кофеином. Это может быть связано с конкурентным ингибированием кофеином изоферментов, ответственных за метаболизм данных ЛС [26].

У здоровых добровольцев на фоне одновременного приема 7,5 мг золпидема (Z-снотворное) и 250 мг кофеина незначительно увеличивается C_{max} и AUC золпидема (на 30–40%) [58]. Этот эффект кофеина может быть связан с конкурентным ингибированием кофеином CYP1A2, который отвечает за метаболизм золпидема [58].

Потенциально кофе может изменять активность и других изоферментов цитохрома P450. Так, в исследовании *in vitro* отмечено, что метаболизм декстрометорфана (сироп от кашля) значительно ингибируется кофеином (10–100 мкг/мл) [59]. Это, по всей вероятности, обусловлено сильным ингибированием кофеином цитохрома P450 CYP2D6 (фермент, ответственный за метаболизм декстрометорфана) [59].

Таблица 1. Примеры фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий ЛС и кофе [1–67]

ЛС	Механизм	Клинический эффект
Эсциталопрам	Образование нерастворимых комплексов, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Препараты железа	Образование нерастворимых комплексов, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Мидазолам	Изменение pH, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Фенотиазины и бутирофеноны	Изменение pH, снижение абсорбции, в ряде случаев – фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
АСК	Изменение pH в желудке, повышение абсорбции	Повышение терапевтической эффективности
Фелодипин	Повышение абсорбции	Повышение терапевтической эффективности и повышение риска развития НР
Субстраты CYP1A2, амитриптилин, варфарин, дулоксетин, клопидогрел, кломипрамин, клозапин, оланзапин и др.	Снижение скорости метаболизма	Повышение риска развития НР типа А (зависящих от дозы и концентрации ЛС)
Леводопа	Сокращение T_{max} , замедление процесса превращения леводопы в дофамин	Повышение терапевтической эффективности
Оксандролон и эпоксандролон	Усиление выведения	Снижение терапевтической эффективности
Витамины группы В (B_1 , B_{12})	Усиление выведения	Повышение риска развития дефицита витаминов и ассоциированных с этим осложнений: B_1 – бери-бери (сердечная недостаточность, периферическая нейропатия, геморрагический полиоэнцефалит), B_{12} – дефицитная анемия
Электролиты (калий, натрий, магний, хлор)	Усиление выведения	Повышение риска развития дефицита и ассоциированных осложнений (нарушения ритма сердца, миалгии и др.)
Наркотические анальгетики	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Седативные средства	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Снотворные средства	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Антигипертензивные ЛС, в том числе β -адреноблокаторы	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Агонисты адренорецепторов (сальбутамол, салметерол, эпинефрин)	Фармакодинамический антагонизм	Дополнительная стимуляция ЦНС, усиление токсических эффектов
Метилксантины (теофиллин)	Фармакодинамический антагонизм	Дополнительная стимуляция ЦНС, усиление токсических эффектов

Влияние кофе на элиминацию ЛС

Влияние кофе на экскрецию за счет усиления клубочковой фильтрации и увеличения объема мочи

Одна из основных НР употребления слишком большого количества кофе – частое мочеиспускание. Механизм воздействия кофеина на частоту мочеиспускания заключается в усилении фильтрационной функции почек и, как следствие, в увеличении образования мочи [1, 60–63]. Учащенное мочеиспускание может привести к потере электролитов, например, кальция, магния, натрия, фосфора и калия. В ответ на это организм начинает активную секрецию антидиуретического гормона, который концентрирует мочу для сохранения жидкости в организме. Химические вещества, входящие в состав кофе, угнетают секрецию антидиуретического гормона и тем самым способствуют усилению диуреза и образованию мочи, снижают ее плотность [1, 60–63]. В одном из исследований показано, что даже умеренное ежедневное потребление кофе (в дозе до 400 мг в день) может быть ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани и повышением риска развития остеопороза [1, 60–63].

По данным А. Belayneh и соавт. [1], на каждые 150 мг употребленного кофеина, что эквивалентно 1–2 чашкам кофе, происходит потеря приблизительно 15 мг кальция. У женщин, которые потребляли более 300 мг кофеина в день, минеральная плотность позвонков была ниже по сравнению с женщинами, которые потребляли кофеин в меньшем количестве [1]. Кроме того, у этих женщин чаще наблюдались переломы бедра по сравнению с теми, кто избегал употребления кофеина или принимал его в умеренных количествах. Мочегонный эффект кофеина также может приводить к дефициту водорастворимых витаминов (например, витамины группы В, такие как B_1 и B_{12}), магния, натрия, хлора и воды [1].

Профиль экскреции оксандролон и эпоксандролон (анаболических стероидов) также изменяется на фоне

употребления большого количества кофе. Употребление 3 чашек кофе (эквивалентно 300 мг кофеина) значительно увеличивало (примерно в 20 раз) скорость и выведение как оксандролон, так и эпоксандролон. Максимальная скорость выведения оксандролон составляет 10 нг/мин, а после одновременного употребления кофе она увеличивается до 150 нг/мин [64].

Имеются данные, что действие кофеина в основном опосредовано антагонизмом аденозиновых рецепторов. Кофеин структурно подобен аденозину, внуклеточному мессенджеру, который действует на специфические рецепторы клеточной поверхности (трансмембранные рецепторы). Аденозин играет важную роль в почках благодаря своему посредническому действию в реализации канальцево-клубочковой обратной связи [1, 60–63]. Употребление кофеина ассоциировано с увеличением объема мочи и частоты мочеиспускания, в результате чего организм теряет воду и электролиты, такие как калий и натрий [1, 60–63]. Поскольку кофеин противодействует сужению сосудов почечной афферентной артериолы, которое опосредуется аденозином, скорость клубочковой фильтрации увеличивается. Кофеин также подавляет скорость реабсорбции натрия на уровне проксимальных канальцев почек [1, 60–63].

Фармакодинамический тип взаимодействия кофе и ЛС

Кофеин может способствовать снижению терапевтической эффективности наркотических анальгетиков, седативных и снотворных средств, антипсихотиков, β -адреноблокаторов, антигипертензивных препаратов за счет фармакодинамического антагонизма [14, 65]. Так, например, в работах Н. Cheeseman и соавт. [10], Р. Aziba и соавт. [11] выявлено снижение каталептического эффекта хлорпромазина при употреблении кофе из-за психостимулирующего действия кофеина [10, 11].

В инструкциях по медицинскому применению ЛС – антагонистов адренергических рецепторов (например, салбутамол, салметерол, эпинефрин) и метилксантинов (аминофиллин, теofilлин) содержится информация о том, что совместный прием кофе способствует дополнительной стимуляции ЦНС и усиливает их токсичность [65–67].

Примеры фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий ЛС и кофе представлены в табл. 1 [1–67].

Заключение

Таким образом, употребление кофе оказывает влияние на всасывание, распределение и выведение некоторых ЛС. У пациентов, принимающих эти ЛС, изменение фармакокинетики ЛС при совместном употреблении кофе может вызывать изменение терапевтического ответа (повышение или снижение) и/или повышение рисков НР. Наиболее высокие риски развития осложнений у больных, принимающих одновременно кофеин и ЛС с узким терапевтическим индексом. Также многие ЛС могут вступать и в фармакодинамические взаимодействия с кофе, что особенно важно учитывать в случае терапии пациентов с заболеваниями, где для лечения применяются ЛС, к которым кофе обладает антагонистическим действием. К таким пациентам относятся больные инсомнией, принимающие снотворные препараты, или пациенты, получающие антигипертензивные средства.

Практикующие врачи любой специальности должны осознавать потенциальные риски взаимодействий между кофе и ЛС, информировать о них больных. Также следует рассмотреть вопрос о внесении соответствующей маркировки для тех ЛС, которые, возможно, будут устанавливать связь с кофе. В случае необходимости назначения ЛС, потенциально вступающих во взаимодействие с кофе, требуется обеспечить соответствующий временной промежуток между приемом ЛС и кофе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

Вклад авторов. О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. O. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; A. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Литература/References

1. Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs: A Review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7909703. DOI:10.1155/2020/7909703
2. WorldAtlas. The Top Coffee-Consuming Countries. Available at: <https://www.worldatlas.com/articles/top-10-coffee-consuming-nations.html>. Accessed: 12.08.2021.
3. Boekema PJ, Samsom M, van Henegouwen BGP, Smout AJ. Coffee and Gastrointestinal Function: Facts and Fiction: A Review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;34(230):35-9. DOI:10.1080/003655299750025525
4. Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(8):925-36. DOI:10.3109/09637486.2014.940287
5. Nuhu AA. Bioactive micronutrients in coffee: recent analytical approaches for characterization and quantification. *ISRN Nutr*. 2014;2014:384230. DOI:10.1155/2014/384230
6. Goodman G. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, 14th edition, 2012.
7. Lippincott W, Wilkins M. Nutrition and Diagnosis-Related Care, 2008.
8. Krishna VN, Gouthami B, Meyyanathan SN, et al. In vitro In vivo pharmacokinetic interaction study of escitalopram oxalate when co administered with caffeine/cafeinated beverages. *The Open Conference Proceedings Journal*. 2013;4:66-71.
9. Liguori A, Hughes JR, Grass JA. Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58(3):721-6. DOI:10.1016/S0091-3057(97)00003-8
10. Cheeseman HJ, Neal MJ. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(2):165-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01196.x
11. Aziba P, Ise M. The effect of caffeine on chlorpromazine induced catalepsy a parkinsonian symptom in rat. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2012;9(2):689-93.
12. Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(3):416-20. DOI:10.1093/ajcn/37.3.416
13. Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-tyrosine caused by coffee. *Thyroid*. 2008;18(3):293-301. DOI:10.1089/thy.2007.0222
14. Wegryn NM. Malabsorption of L-T4 Due to Drip Coffee: A Case Report Using Predictors of Causation. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(7):1073-6. DOI:10.1016/j.jand.2016.02.016
15. Meri R, Theresa G, Gerri F. Effects of caffeine and coffee on heartburn, acid reflux, ulcers and GERD. Available at: <https://healthy.net/2019/01/06/effects-of-caffeine-and-coffee-on-heartburn-acid-reflux-ulcers-and-gerdreviewed-by-meri-raffeto-rd-theresa-grumet-rd-and-gerri-french-rd-ms-cde/>. Accessed: 12.08.2021.
16. Edwards JE, Eliot L, Parkinson A, et al. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects. *Adv Ther*. 2017;34(9):2120-38. DOI:10.1007/s12325-017-0601-0
17. Yoovathaworn KC, Sriwatanakul K, Thithapandha A. Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1986;11(1):71-6. DOI:10.1007/BF03189777
18. Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology with Clinical Applications, Lippincott Williams and Wilkins. 6th edition. LWW, 2003. Available at: <https://www.amazon.com/Modern-Pharmacology-Clinical-Applications-Sixth/dp/0781737621>. Accessed: 12.08.2021
19. Babalola CP, Kolade YT, Adeyemo MA, et al. Effect of Caffeine-Containing Beverages on Physicochemical and Release Properties of Halofantrine. *Global Journal of Medical Research*. 2014;14(10):62-9.
20. Schmidt R, Fanchamps A. Effect of caffeine on intestinal absorption of ergotamine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7(3):213-6. DOI:10.1007/BF00560383
21. Ngo M, Tadi P. Ergotamine/Caffeine. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021
22. Deleu D, Jacob P, Chand P, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(5):897-9. DOI:10.1212/01.wnl.0000233916.57415.9d
23. Medina-López R, Vara-Gama N, Soria-Arteche O, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of (S)-Ketoprofen Co-Administered with Caffeine: A Preclinical Study in Arthritic Rats. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):20. DOI:10.3390/pharmaceutics10010020
24. Myat TTW, Suprava D, Sherly DG, et al. Coffee Modify Pharmacokinetics of Acetaminophen. *EC Pharmacology and Toxicology*. 2019;7(10):1091-8.
25. Renner B, Clarke G, Grattan T, et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(6):715-26. DOI:10.1177/0091270007299762
26. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(2):127-53. DOI:10.2165/00003088-200039020-00004
27. Wojcicki J, Rainka-Giezek T, Gawronska-Szklarz B, Dutkiewicz-Serdynska G. Effects of caffeine on the pharmacokinetics of paracetamol. *Acta Medica et Biologica*. 1994;42(2):51-5.
28. Boekema PJ, Lo B, Samsom M, et al. The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(2):129-34. DOI:10.1046/j.1365-2362.2000.00601.x
29. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, et al. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain*. 2017;18(1):107. DOI:10.1186/s10194-017-0806-2
30. Bailey DG, Dresser GK, Urquhart BL, et al. Coffee-Antihypertensive Drug Interaction: A Hemodynamic and Pharmacokinetic Study With Felodipine. *Am J Hypertens*. 2016;29(12):1386-93. DOI:10.1093/ajh/hpw081
31. Al-Othman A, Al-Musharaf S, Al-Daghri NM, et al. Tea and coffee consumption in relation to vitamin D and calcium levels in Saudi adolescents. *Nutr J*. 2012;11:56. DOI:10.1186/1475-2891-11-56
32. Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(9):1263-70. DOI:10.1016/S0278-6915(02)00094-7
33. Silva AT, Costa NMB, Franco FSC, Natali A. Calcium and caffeine interaction in increased calcium balance in ovariectomized rats. *Revista de Nutrição*. 2013;26(3):13-22. DOI:10.1590/S1415-52732013000300006
34. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):694-700. DOI:10.1093/ajcn/74.5.694
35. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, et al. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):675-84. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a115709

36. Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr.* 2000;3(3):253-61. DOI:10.1017/s13689800000029x
37. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(1):157-63. DOI:10.1093/ajcn/54.1.157
38. Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J, et al. Risk factors for cervical and trochanteric hip fractures in elderly women: a population-based 10-year follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(1):44-51. DOI:10.1007/s00223-010-9382-z
39. Meyer HE, Pedersen JL, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(2):117-23. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009082
40. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int.* 1992;2(3):122-7. DOI:10.1007/BF01623818
41. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab.* 2012;2012:207426. DOI:10.1155/2012/207426
42. Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr.* 1989;119(11):1698-704. DOI:10.1093/jn/119.11.1698
43. Iqbal N, Ahmad B, Janbaz KH, et al. The effect of caffeine on the pharmacokinetics of acetaminophen in man. *Biopharm Drug Dispos.* 1995;16(6):481-7. DOI:10.1002/bdd.2510160606
44. Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl. 1(Suppl. 1):S127-41. DOI:10.3233/JAD-2010-1376
45. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, et al. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:12. DOI:10.1186/1742-2094-5-12
46. Chen X, Lan X, Roche I, et al. Caffeine protects against MPTP-induced blood-brain barrier dysfunction in mouse striatum. *J Neurochem.* 2008;107(4):1147-57. DOI:10.1111/j.1471-4159.2008.05697.x
47. Tran A, Zhang CY, Cao C. The Role of Coffee in the Therapy of Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2015;5(3):2161-460. DOI:10.4172/2161-0460.1000203
48. Deleu D, Jacob P, Chand P, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(5):897-9. DOI:10.1212/01.wnl.0000233916.57415.9d
49. Информационный портал для специалистов практического здравоохранения Drug Bank. Режим доступа: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002609>. Ссылка активна на 12.08.2021 [Drug Bank Information Portal for Practical Healthcare Professionals. Available at: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002609>. Accessed: 12.08.2021 (in Russian)].
50. Sohn OS, Surace A, Fiala ES, et al. Effects of green and black tea on hepatic xenobiotic metabolizing systems in the male F344 rat. *Xenobiotica.* 1994;24(2):119-27. DOI:10.3109/00498259409043226
51. Ayalogu EO, Snelling J, Lewis DF, et al. Induction of hepatic CYP1A2 by the oral administration of caffeine to rats: lack of association with the Ah locus. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1272(2):89-94. DOI:10.1016/0925-4439(95)00071-b
52. Vaynshteyn D, Jeong H. Caffeine induces CYP1A2 expression in rat hepatocytes but not in human hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2012;6(2):116-9.
53. Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Akkili E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2-163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):697-703. DOI:10.1007/s00228-010-0823-4
54. Horn JR, Hansten PD. Caffeine and Clozapine. *Pharmacy times.* 2013. Available at: <https://www.pharmacytimes.com/view/caffeine-and-clozapine>. Accessed: 12.08.2021.
55. Hagg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:59-63.
56. Zafar S, Ashraf MM, Ali A, et al. Effect of caffeine on anti-clotting activity of warfarin in healthy male albino rabbits. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(2 Suppl.):611-6.
57. Härter S, Nordmark A, Rose DM, et al. Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):679-82. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01933.x
58. Cysneiros RM, Farkas D, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):54-62. DOI:10.1038/sj.cpt.6100211
59. Zebotshen I, Kunze T, Clement B. Inhibitory effects of cytostatically active 6-aminobenzo[c] phenanthridines on cytochrome P450 enzymes in human hepatic microsomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;99(1):37-43. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto.337.x
60. Marx B, Scuvée É, Scuvée-Moreau J, et al. Mécanismes de l'effet diurétique de la caféine [Mechanisms of caffeine-induced diuresis]. *Med Sci (Paris).* 2016;32(5):485-90. DOI:10.1051/medsci/20163205015
61. Zhang Y, Coca A, Casa DJ, et al. Caffeine and diuresis during rest and exercise: A meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2015;18(5):569-74. DOI:10.1016/j.jsams.2014.07.017
62. Osswald H, Mühlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl.* 1991;32:S128-31.
63. Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr.* 1993;123(9):1611-4. DOI:10.1093/jn/123.9.1611
64. Salema B, Ruivo J, de la Torre X, et al. Oxandrolone excretion: effect of caffeine dosing. Available at: http://www.adop.pt/media/4114/Oxandrolone_excretion_effect_of_caffeine_dosing.pdf. Accessed: 12.08.2021.
65. Avoid Food Drug Interactions. A Guide from the National Consumers League and 67. U.S. Food and Drug Administration: Food_and_Drug_Interactions. Available at: https://curehht.org/wp-content/uploads/2017/11/Food_and_Drug_Interactions_FDA.pdf. Accessed: 12.08.2021.
66. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на: 12.08.2021 [State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.08.2021 (in Russian)].
67. Jain G, Khar RK, Ahmad FJ. Theory and practice of physical pharmacy-e-book. Vol. 47, no. 1. Elsevier Health Sciences, 2013.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU