

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miapubl@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-ef.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 12,5.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,0.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 5–6

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

О.И. ВИНОГРАДОВ — д-р. мед. наук,
проф.

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук. проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

М.Л. ЗУБКИН — д-р мед. наук, проф.

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

О.Э. КАРПОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

П.Е. КРАЙНЮКОВ — д-р мед. наук, доцент

Е.В. КРЮКОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.М. ЛИЛА — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф.,

акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук, проф.

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — д-р мед. наук,
доцент

С.Н. ПЕРЕХОДОВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ — д-р мед. наук,
проф.

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

Н.И. СЮЧ — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук, доцент (Москва)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф. (Москва)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2024

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is
a member of the European
Association of Science
Editors

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2024

Volume 102, № 5–6

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc,
prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

M.L. ZUBKIN — MD, PhD, prof.

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

O.E. KARPOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, docent

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof.,

academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, DSc, docent

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

N.I. SUCH — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc, docent (Moscow)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

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

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

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

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

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

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

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

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

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

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

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

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2024

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

Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А. Множественная системная атрофия

385

Зюзин В.С. Предоперационная оценка риска кровотечения у кардиохирургических пациентов

400

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. мРНК-терапия как новый метод эффективного лечения редких наследственных заболеваний

410

Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкюрова Д.Р. Потенциальные возможности снижения распространенности рака шейки матки и выявления групп риска путем самостоятельного тестирования на вирус папилломы человека в рамках проведения скринингового метода

415

Оригинальные исследования

Самгина Т.А., Кочетова Л.В. Лечебная тактика при остром алкогольно-алиментарном панкреатите с перитонеальным синдромом

422

Иевлев Е.Н., Казакова И.А. Качество жизни как отражение метаболических показателей у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

427

Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Быкова А.П. Клиническое значение перенесенного COVID-19 у пациентов с гипертонической болезнью, с учетом полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы

433

Заметки и наблюдения из практики

Ибрагимов Д.Р., Минигалиева Э.Р., Хафизов А.Р., Олейник Б.А., Мурасов Т.М., Каипов А.Э. Клинический случай лечения варикозной болезни у пациента с протезированным митральным клапаном на фоне варфаринотерапии

441

Боташев Р.Н. Комплексное лечение пациентки с венозной трофической язвой

447

Безменко А.А., Захаров И.С., Шаров В.О., Кладко Д.Ю., Файзуллина Е.К., Абашинов В.Г., Виноградов А.В. Эндометриоз послеоперационного рубца

450

Дискуссия

Макарова Н.А. Ретроспективный анализ результатов ферротерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек

454

Reviews and lectures

Yusupov F.A., Ydyrysov I.T., Yuldashev A.A. Multiple system atrophy

Zyuzin V.S. Preoperative bleeding risk assessment in cardiac surgery patients

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. mRNA therapy effective treatment of rare hereditary diseases

Gromova T.A., Levakov S.A., Mushkyurova D.R. Self-testing for human papillomavirus as a screening method for identifying risk groups

Original investigations

Samgina T.A., Kochetova L.V. Treatment for acute alcoholic-alimentary pancreatitis with peritoneal syndrome

Ievlev E.N., Kazakova I.A. Quality of life as a reflection of metabolic indicators in patients undergoing programmed hemodialysis

Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Bykova A.P. Clinical significance of post-COVID-19 in patients with hypertension, taking into account the polymorphism of genes encoding components of the renin-angiotensin system

Notes and observations from practice

Ibragimov D.R., Minigalieva E.R., Hafizov A.R., Oleinik B.A., Murasov T.M., Kaipov A.E. Case report of varicose veins treatment in patient with a prosthetic mitral valve

Botashev R.N. Comprehensive treatment of the patient with venous trophic ulcer

Bezmenko A.A., Zakharov I.S., Sharov V.O., Kladko D.Yu., Fayzullina E.K., Abashin V.G., Vinogradov A.V. Endometriosis of a postoperative scar

Discussion

Makarova N.A. Retrospective analysis of ferrotherapy methodology in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease

История медицины

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И., Дулин П.А.
Антонин Францевич Лингарт и создание санитар-
ной авиации в СССР

468

Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Военные ме-
дики: личные трагедии на фоне Гражданский войны

472

History of medicine

Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I., Dulin P.A. An-
tonin Frantsevich Lingart and the creation of air ambu-
lance in the USSR

Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A. Military doctors:
personal tragedies against the background of the Civil
War

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А.

МНОЖЕСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ

Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Множественная системная атрофия (МСА) — быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся наличием вегетативной дисфункции и двигательных нарушений. В большинстве случаев оно возникает у взрослых и проявляется следующими клиническими синдромами различной выраженности: паркинсонизм, мозжечковые нарушения, вегетативная недостаточность, урогенитальная дисфункция и кортикоспинальные нарушения. Трудности диагностики и лечения МСА во многом связаны с неполным пониманием патогенеза заболевания. В этом обзоре обобщаются современные литературные данные об этиологических (в т.ч. генетических) факторах риска, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении множественной системной атрофии.

Ключевые слова: множественная системная атрофия; нейродегенеративные заболевания; паркинсонизм; мозжечковые расстройства.

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А. Множественная системная атрофия. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):385–399. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-385-399>

Для корреспонденции: Юлдашев Акмал Акбарович — akmal.yuldashev.2017@list.ru

Furkat A. Yusupov, Ismatilla T. Ydyrysov, Akmal A. Yuldashev

MULTIPLE SYSTEMIC ATROPHY

Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Multiple systemic atrophy (MSA) is a rapidly progressive neurodegenerative disease characterized by the presence of autonomic dysfunction and movement disorders. It occurs in adults in most cases and is manifested by various clinical syndromes with varying degrees of severity, such as parkinsonism, cerebellar dysfunction, autonomic insufficiency, and urogenital and corticospinal dysfunction. Difficulties in diagnosis and treatment are largely due to incomplete understanding of pathogenesis. This review summarizes current literature on etiological, including genetic, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis, and treatment options for MSA.

Key words: multiple systemic atrophy; neurodegenerative diseases; parkinsonism.

For citation: Yusupov F.A., Ydyrysov I.T., Yuldashev A.A. Multiple system atrophy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):385–399. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-385-399>

For correspondence: Akmal A. Yuldashev — akmal.yuldashev.2017@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.10.2023
Accepted 24.10.2024

Множественная системная атрофия (МСА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся вегетативной недостаточностью, паркинсонизмом и мозжечковым синдромом в различных сочетаниях, а гистологически — глиальными цитоплазматическими включениями и гибелью нейронов преимущественно в стриатонигральной и оливопонтocerebellарной системах [1, 2]. В прошлом для клинических и исследовательских целей были предложены наборы диагностических критериев МСА [3, 4]. МСА в большинстве случаев — спорадическое заболевание, возникающее во взрослом возрасте и характеризующееся следующими клиническими синдромами различной выраженности: паркинсонизм, мозжечковые нарушения, вегетативная недостаточность, урогенитальная дисфункция и кортикоспинальные нарушения [3, 5–7]. В зависимости от преобладающих симптомов заболевания

МСА подразделяют на две формы: МСА с преобладанием паркинсонизма (МСА-Р) и МСА с преобладанием мозжечковых признаков (МСА-С) [4].

Мировая эпидемиология множественной системной атрофии. Заболеваемость МСА 0,6–3 на 100 000 человек в год. Начинается заболевание обычно на шестом десятилетии — средний возраст его дебюта 56 ± 9 лет. Относительная частота моторных подтипов различается в зависимости от географических и этнических регионов: МСА-С преобладает в Восточном полушарии, больше встречается среди японцев, корейцев и метисов (70–80%). МСА-Р чаще наблюдается в Западном полушарии, в популяциях Европы и Северной Америки (67–84%). МСА обычно считается редким заболеванием, но может составлять до 10% пациентов с паркинсонизмом. Распространение по половому признаку одинаковое [8, 9].

Критерии МСА. Для диагностики МСА определяют четыре уровня диагностической достоверности:

- патоморфологически установленная МСА,
- клинически установленная МСА,
- клинически вероятная МСА,
- возможный продромальная МСА.

Как и во вторых консенсусных критериях, предпосылки для клинического диагноза МСА для всех уровней достоверности включают появление симптомов после 30 лет (поскольку не существует посмертно подтвержденных случаев МСА с началом в третьем десятилетии или ранее), отрицательный семейный диагноз, анамнез и прогрессирующее течение заболевания.

Клинически установленная МСА определяется как комбинация основных клинических признаков, по крайней мере двух поддерживающих двигательных или немоторных признаков, по крайней мере одного маркера магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, указывающего на МСА, а также отсутствие критериев исключения (табл. 1 и 3). Наличие хотя бы одного основного признака — затрудненного мочеиспускания с остаточным объемом после мочеиспускания (PVR) > 100 мл, позывами к мочеиспусканию или нейрогенной ортостатической гипотензией (НОГ).

Для диагностики клинически установленной МСА необходимы маркеры МРТ головного мозга, которые являются специфическими, но, как и основные клинические признаки, часто проявляются на более поздних стадиях заболевания. Если клинические критерии клинически установленной МСА соблюдены, но маркер МРТ отсутствует, у пациента должен быть диагностирован клинически вероятный МСА. Биомаркеры не следует использовать для подтверждения диагноза клинически установленной МСА в случаях, отрицательных при МРТ головного мозга.

Диагноз клинически вероятной МСА требует как минимум двух основных признаков: вегетативной недостаточности, паркинсонизма и мозжечковых нарушений в любом сочетании, включая паркинсонизм в сочетании с мозжечковыми симптомами без вегетативной недостаточности. Основные клинические признаки клинически вероятного МСА более чувствительны и обычно проявляются раньше по сравнению с основными признаками клинически установленной МСА. При сочетании хотя бы с одним поддерживающим моторным или немоторным клиническим признаком, исключая эректильную дисфункцию (ЭД) из-за ее низкой специфичности, обеспечивается сбалансированная чувствительность и специфичность этой категории. Маркеры МРТ головного мозга не требуются для диагностики клинически вероятной МСА.

Мозжечковая атаксия. Атаксия походки, наиболее распространенная мозжечковая особенность МСА-С, часто сопровождается атаксией речи (мозжечковая дизартрия) и глазодвигательной дисфункцией мозжечка. Может наблюдаться атаксия конечностей, но она обычно менее выражена, чем нарушения походки или речи. Хотя нистагм, вызванный взглядом, встречается у большин-

ства пациентов с МСА-С на поздней стадии, более ранние глазодвигательные нарушения могут не включать нистагм, но включать подергивания по типу прямоугольных волн, судорожное преследование и дисметрические саккады. Супрануклеарный паралич зрения и резкое замедление скорости саккад не являются признаками МСА [4]. Прогрессирующее течение атаксии, начинающееся в среднем возрасте, требует скрининга на общие причины дегенерации мозжечка, включая токсические (например, связанные с алкоголем, фенитоином, литием, барбитуратами), метаболические (например, синдромы дефицита витамина B₁₂ или B₁), паранеопластические и нераковые, иммунно-опосредованные расстройства (например, атаксия, связанная с антителами к глии или декарбоксилазе глутаминовой кислоты), инфекции, параинфекционные синдромы, объемные поражения головного мозга и рассеянный склероз.

Урогенитальная недостаточность. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), указывающие на урогенитальную недостаточность, являются единственным начальным проявлением МСА у 18% пациентов, в среднем за 2,8 года до появления двигательных симптомов. Напротив, дисфункция НМП встречается крайне редко на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП) и спорадической атаксии у взрослых (САОА). При скрининге дисфункции НМП у пациентов с подозрением на МСА при первоначальном осмотре рекомендуются следующие обследования: 1) сбор анамнеза для оценки симптомов накопления мочи (императивные позывы к мочеиспусканию, частота дневных позывов, никтурия и позывное недержание мочи, в совокупности называемые «гиперактивный мочевой пузырь») и симптомов нарушений мочеиспускания (нерешительность, прерывистая или плохая струя мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, двойное мочеиспускание); 2) ведение 3-дневного дневника мочеиспускания — он дает оценку симптомов НМП и является единственной оценкой ночной полиурии, которая может возникать при МСА;

Патологические нарушения, при которых рекомендуется провести дифференциальную диагностику с МСА:

- паркинсонизм или атаксия;
- вегетативная дисфункция;
- атипичный тремор покоя/действия с миоклоническим компонентом;
- смешанная дисфония с элементами гипофонии, мозжечковой дизартрии и спастичности;
- аномальная поза при синдроме Пизы или непропорциональный антеколлиз;
- расстройство поведения во время сна с быстрым движением глаз (БДГ).

У пациентов с МСА часто (но не всегда) наблюдаются симметричная брадикинезия и ригидность. Тремор следует исследовать в покое и при движении — искать миоклонус (спонтанный/индуцированный стимулом) или полиминимиклонус. Мозжечковые признаки следует выявлять с помощью тестов на дисдиадохикинезию, пальце-носовой и пяточно-коленной проб. ТанDEMная походка часто нарушается на ранних стадиях атаксии

Таблица 1. Диагностические критерии клинически установленной и клинически вероятной множественной системной атрофии

Table 1. Diagnostic criteria for clinically established and clinically probable multiple systemic atrophy

| Особенности Features | Спорадическое прогрессирующее заболевание у взрослых (> 30 лет) Sporadic advanced disease in adults (> 30 years old) | |
|--|--|---|
| | клинически установленная MCA clinically established MSA | клинически вероятная MCA clinically probable MSA |
| Основные клинические особенности Main clinical features | <p>1. Вегетативная дисфункция (необходимо хотя бы одно) определяется как:</p> <ul style="list-style-type: none"> • необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания ≥ 100 мл; • необъяснимое недержание мочи с позывами; • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 3 мин. после теста стояния. <p>И хотя бы один из:</p> <p>2. Паркинсонизм.</p> <p>3. Мозжечковый синдром (по крайней мере два из них: атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазовдвигательные особенности).</p> <p>1. Autonomic dysfunction (at least one is necessary), defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination ≥ 100 ml; • unexplained incontinence of urine with urge • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mm Hg) for 3 minutes after the standing test. <p>And at least one of them:</p> <p>2. Parkinsonism.</p> <p>3. Cerebellar syndrome (at least two of them: gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria or oculomovement features)</p> | <p>Как минимум два из:</p> <p>1. Вегетативная дисфункция (необходимо хотя бы одно) определяется как:</p> <ul style="list-style-type: none"> • необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания ≥ 100 мл; • необъяснимое недержание мочи с позывами; • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 10 мин после теста стояния. <p>2. Паркинсонизм.</p> <p>3. Мозжечковый синдром (по крайней мере один из: атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазовдвигательные особенности).</p> <p>At least two of them:</p> <p>1. Autonomic dysfunction (at least one is necessary), defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination ≥ 100 ml; • unexplained incontinence of urine with urge; • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mm Hg) for 10 minutes after the standing test. <p>2. Parkinsonism.</p> <p>3. Cerebellar syndrome (at least one of: gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria or oculomovement features)</p> |
| Поддерживающие клинические (моторные или немоторные) признаки Supportive clinical (movement or non-motor) signs | По меньшей мере, два At least two of them | Хотя бы один At least one of them |
| MPT маркеры MRI markers | Хотя бы один At least one of them | Не требуется Not required |
| Критерий исключения exclusionary for study entry | Не должно быть It shouldn't be present | Не должно быть It shouldn't be present |

**Дополнительные клинические признаки
Additional clinical signs**

| Поддерживающие двигательные функции Supporting movement functions | Вспомогательные немоторные функции Supporting non-movement functions |
|---|--|
| <p>Быстрое прогрессирование в течение 3 лет</p> <p>Умеренная или тяжелая постуральная нестабильность в течение 3 лет</p> <p>Краниоцервикальная дистония, индуцированная или усугубляемая L-допой при отсутствии дискинезии конечностей.</p> <p>Тяжелые нарушения речи в течение 3 лет после начала моторики.</p> <p>Тяжелая дисфагия в течение 3 лет</p> <p>Необъяснимый симптом Бабинского.</p> <p>Судорожный миоклонический постуральный или кинетический тремор.</p> <p>Постуральные деформации</p> <p>Rapid progression over 3 years</p> <p>Moderate or severe postural instability for 3 years</p> <p>Craniocervical dystonia, induced or aggravated Levodopa in the absence of limb dyskinesia</p> <p>Severe speech disorders within 3 years after the onset of movement skills</p> <p>Severe dysphagia for 3 years</p> <p>An unexplained Babinski's sign</p> <p>Convulsive myoclonic postural or kinetic tremor</p> <p>Postural deformations</p> | <p>Стридор</p> <p>Вдохновляющие вздохи</p> <p>Холодные обесцвеченные руки и ноги</p> <p>Эректильная дисфункция (в возрасте до 60 лет при клинически вероятном MCA)</p> <p>Патологический смех или плач</p> <p>Stridor</p> <p>Inspiring sighs</p> <p>Cold discolored hands and feet</p> <p>Erectile dysfunction (under the age of 60 with clinically probable MSA)</p> <p>Pathological laughing or crying</p> |

Окончание табл. 1 / End of the Table 1

| MPT-маркеры клинически установленной MCA MRI markers of clinically established MSA | |
|---|--|
| Каждая пораженная область мозга, о чем свидетельствуют маркеры MPT Each affected area of the brain (evidenced by MRI markers) | |
| Атрофия: • скорлупа; • средняя ножка мозжечка; • мост; • мозжечок. MPT-признаки. Повышенная диффузионная способность: • скорлупа; • средняя ножка мозжечка. Atrophy: • putamen; • middle cerebellar peduncle; • pons; • cerebellum. MRI signs. Increased diffusion capacity: • putamen; • middle cerebellar peduncle | |

Таблица 2. Критерии исследования возможной продромальной множественной системной атрофии

Table 2. Criteria for the study of possible prodromal multiple systemic atrophy

| Важные особенности Important features | Спорадическое прогрессирующее заболевание у взрослых (> 30 лет) Sporadic advanced disease in adults (> 30 years old) |
|--|--|
| Клинические немоторные особенности (критерии входа) Clinical non-movement features (entry criteria) | По крайней мере одно из следующего: • расстройство поведения в фазе быстрого сна (RBD) (доказано полисомнографией) • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 10 минут после стояния • уrogenитальная недостаточность (эректильная дисфункция у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним необъяснимым затруднением мочеиспускания с остаточным объемом мочи после опорожнения > 100 мл и необъяснимым позывным недержанием мочи) At least one of the following: • REM (rapid eye movement sleep) behavior disorder (RBD) (proven by polysomnography) • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mmHg) within 10 minutes after standing • urogenital insufficiency (erectile dysfunction in men under the age of 60 in combination with at least one unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after emptying > 100 ml and unexplained urge incontinence) |
| Клинические двигательные особенности Clinical movement features | По крайней мере одно из следующих: • признаки паркинсонизма, • мозжечковые знаки At least one of the following: • signs of parkinsonism, • cerebellar signs |
| Критерии исключения exclusionary for study entry | Необъяснимая аносмия при обонятельном тестировании. Аномальная симпатическая визуализация сердца (^{123}I -MIBG-сцинтиграфия). Колеблющиеся когнитивные способности с выраженными изменениями внимания и бдительности и ранним снижением зрительно-перцептивных способностей. Рецидивирующие зрительные галлюцинации, не вызванные приемом лекарств, в течение 3 лет от начала заболевания. Деменция по DSM-V в течение 3 лет от начала заболевания. Супрануклеарный паралич взора вниз или замедление вертикальных саккад. Данные MPT головного мозга, указывающие на альтернативный диагноз (например, ПСП, рассеянный склероз, сосудистый паркинсонизм, симптоматическое заболевание мозжечка и т. д.) Документирование альтернативного состояния (похожего на MCA, включая генетическую или симптоматическую атаксию и паркинсонизм), которое, как известно, вызывает вегетативную недостаточность, атаксию или паркинсонизм и, вероятно, связано с симптомами пациента. Unexplained anosmia during olfactory testing. Abnormal sympathetic imaging of the heart (^{123}I -MIBG scintigraphy). Fluctuating cognitive abilities with pronounced changes in attention and alertness, and an early decrease in visual perceptual abilities. Recurrent visual hallucinations not caused by medication within 3 years of onset of disease. Dementia according to DSM-V within 3 year from onset of illness. Supranuclear paralysis of downward gaze or slow vertical saccades. Brain MRI data indicating an alternative diagnosis (for example,SSPE , multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease, etc.) Documenting an alternative condition similar to MSA (including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism), which is known to cause vegetative insufficiency and is likely to be associated with the patient's symptoms of ataxia or parkinsonsim |

Таблица 3. Лексикон с операционализированными определениями особенностей критериев Общества двигательных расстройств для диагностики множественной системной атрофии

Table 3. Lexicon with operationalized definitions of features of the Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy

| Особенность Feature | Операционализированное определение operationalized definition |
|---|---|
| Основные автономные функции Main autonomous functions | |
| Необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания > 100 мл (при клинически установленном МСА) или остаточной моче после мочеиспускания любого объема (при клинически вероятном МСА) Unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination > 100 ml (with clinically established MSA) or residual urine after urination of any volume (with clinically probable MSA) | Затруднения с мочеиспусканием, когда в мочевом пузыре остается > 100 мл мочи (при клинически установленном МСА) или любой объем мочи (при клинически вероятном МСА) после произвольного мочеиспускания, измеренного с помощью УЗИ мочевого пузыря, уродинамики или катетеризации «выход-выход». Следует исключить вторичные причины, такие как обструкция оттока мочевого пузыря из-за увеличения простаты Difficulty urinating when > 100 ml of urine remains in the bladder (with clinically established MSA) or any volume of urine (with clinically probable MSA) after arbitrary urination, measured by ultrasound of the bladder, urodynamics or exit-exit catheterization. Secondary causes, such as obstruction of the outflow of the bladder due to an enlarged prostate, should be excluded |
| Необъяснимое недержание мочи с позывами Unexplained incontinence of urine with urge | Жалобы на непроизвольное истечение мочи, связанное с неотложными позывами при отсутствии инфекций мочевыводящих путей. Нейрогенные причины, такие как предыдущая операция на органах малого таза или пролапс тазового дна, должны быть исключены Complaints of involuntary discharge of urine associated with urges in the absence of urinary tract infections. Neurogenic causes, such as previous pelvic organ surgery or pelvic floor descent, should be excluded |
| Нейрогенная ортостатическая гипотония Neurogenic postural hypotension | Снижение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. обычно сопровождается падением диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст. и соотношением $\Delta HR/\Delta SAD < 0,5$ ударов в минуту/мм рт. ст. в течение 3 мин. (для клинически установленного МСА) или в течение 10 мин (для клинически вероятного МСА) стояния. Следует исключить вторичные причины, такие как диабетическая автономная нейропатия. Влияние лекарственных препаратов, которые ухудшают реакцию ЧСС на ортостаз (например, бета-блокаторы), следует исключить A decrease in systolic blood pressure of ≥ 20 mmHg is usually accompanied by a decrease in diastolic blood pressure by ≥ 10 mmHg, and a $\Delta HR/\Delta SAD$ ratio of less than 0.5 beats/min per mmHg for 3 minutes (for clinically established MSA), or for 10 minutes of standing (clinically probable MSA). The effect of secondary causes, such as diabetic autonomic neuropathy, should be excluded, as well as medications that worsen the heart rate response to orthostasis, such as beta-blockers |
| Основные особенности болезни Паркинсона The main features of Parkinson's disease | |
| Паркинсонизм Parkinsonism | Наличие брадикинезии плюс ригидность или тремор (исключая преднамеренный тремор у пациента с мозжечковым синдромом), оцениваемые специалистом по двигательным расстройствам после обследования, проведенного, как описано в MDS-UPDRS III (брадикинезия — замедленность движений и уменьшение амплитуды или скорости (или прогрессивные колебания или остановки) по мере продолжения движений; ригидность — независимое от скорости сопротивление пассивному движению, которое не отражает исключительно неспособность расслабиться, что может сопровождаться феноменом зубчатого колеса; тремор — ритмичные или аритмичные непроизвольные движения рук или ног) The presence of bradykinesia, in addition to rigidity or tremor (excluding intentional tremor in a patient with cerebellar syndrome), is assessed by a specialist in movement disorders after an examination conducted as described in the MDS-UPDRS III. Bradykinesia is slowness of movement and a decrease in amplitude or speed, or progressive fluctuations or stops, as movements continue. Rigidity is independent of speed and resistance to passive movement, and does not exclusively reflect an inability to relax, which may be accompanied by a phenomenon called the «gear wheel». Tremor is rhythmic or arrhythmic, involuntary movements of the arms or legs. |
| Плохая чувствительность к L-допе (при клинически установленном МСА) Low sensitivity to Levodopa (with clinically established MSA) | Определяется на основании анамнеза или как улучшение < 30% по шкале MDS-UPDRS III при приеме до 1000 мг L-допы при необходимости или при переносимости в течение как минимум месяца по оценке специалиста по двигательным расстройствам It is determined on the basis of anamnesis or as an improvement of < 30% on the MDS-UPDRS III scale when taking up to 1000 mg of Levodopa if necessary or if tolerated for at least a month according to the assessment of a specialist in movement disorders |
| Основные функции мозжечка The main functions of the cerebellum | |
| Мозжечковый синдром cerebellar syndrome | По меньшей мере два (при клинически установленном) или по крайней мере один (при клинически вероятном МСА): атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательная дисфункция (глазодвигательные особенности — устойчивый нистагм (при взгляде, вызванном горизонтальным или слабым ритмом) или саккадическая гиперметрия) |

Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3

| Особенность Feature | Операционализированное определение operationalized definition |
|--|---|
| | At least two (clinically established) or at least one (clinically probable MSA) gait ataxias, limb ataxias, cerebellar dysarthria, or oculomotor dysfunctions (oculomotor features — persistent nystagmus caused by horizontal or weak rhythms) or saccadic hypermetria |
| | Поддерживающие двигательные функции Supporting movement function |
| Быстрое прогрессирование в течение 3 лет после начала нарушений двигательной активности Rapid progression within 3 years after the onset of motor impairment | Нуждается в помощи по дому или имеет более выраженную инвалидность в течение 3 лет, что оценивается по анамнезу. Скорость прогрессирования является быстрой по сравнению с тем, что специалист по двигательным расстройствам ожидает от болезни Паркинсона Needs help at home or has a more pronounced disability for 3 years, which is assessed by anamnesis. The rate of progression is rapid compared to what a specialist in movement disorders expects from Parkinson's disease |
| Умеренная или тяжелая постуральная нестабильность в течение 3 лет Moderate or severe postural instability for 3 years | Недостаточная постуральная реакция определяется как минимум три шага назад или тенденция к падению, если ее не уловил экзаменатор при тесте на растяжение в течение 3 лет An insufficient postural reaction is determined by at least three steps back or a tendency to fall if it was not detected by the examiner during Pull Test which characterizes postural responses |
| Краниоцервикальная дистония, индуцированная или усугубляемая L-допой при отсутствии дискинезии конечностей Craniocervical instability induced or aggravated by Levodopa in the absence of limb dyskinesia | Непроизвольные дистонические движения лица, вызванные или усугубляемые L-допой, при отсутствии или наличии очень легкой дискинезии конечностей Involuntary dystonic facial movements caused or aggravated by Levodopa, in the absence or presence of mild limb dyskinesia |
| Тяжелые нарушения речи в течение 3 лет после начала нарушений моторики Severe speech disturbance within 3 years after the onset of motor skills impairment | Медленная, невнятная или дисфоничная речь (что выражено настолько, что требует периодического повторения высказываний во время интервью) в течение 3 лет Slow, scrambled speech, dysphonia expressed in a way that requires periodic repetition of statements during an interview and noted within 3 years |
| Тяжелая дисфагия в течение 3 лет Severe dysphagia as a problem for the past 3 years | Необъяснимые трудности с употреблением алкоголя или еды, настолько серьезные, что требуется адаптация диеты Unexplained difficulties with alcohol or food, which are so severe that dietary adjustment is necessary |
| Необъяснимый симптом Бабинского The unexplained Babinski's sign | Другие причины, такие как объемные поражения, сосудистые, демиелинизирующие, метаболические заболевания, шейная миелопатия и инфекции, должны быть исключены Other causes, such as extensive lesions, vascular, demyelinating, metabolic diseases, cervical myelopathy and infections, should be excluded |
| Судорожный миоклонический постуральный или кинетический тремор Convulsive myoclonic postural or kinetic tremor | Неравномерный постуральный или кинетический тремор кистей или пальцев малой амплитуды с чувствительным к стимулам миоклонусом Uneven postural or kinetic tremor of the hands or fingers with small amplitude, stimulus-sensitive myoclonus |
| Постуральные деформации Postural deformations | По крайней мере, один из: непропорциональных передне- или латероколлиса, камптокормии, синдрома Пизы или контрактур кистей или стоп (за исключением контрактуры Дюпюитрена или контрактуры, вызванной другой известной причиной, включая кортико-базальный синдром) (непропорциональный передне- или латероколлис — выраженное передне- или латерофлексирование шеи, может быть частично преодолено произвольными или пассивными движениями, камптокормия — сильное сгибание позвоночника вперед, синдром Пиза — сильное боковое сгибание позвоночника) At least one of the following: disproportionate anterior or laterocollis, camptocormia, Pisa syndrome, or contractures of the hands or feet (excluding Dupuytren's contracture or any other known cause, such as corticobasal syndrome) is present. Disproportionate anterior and lateral flexion is a pronounced anterior and lateral flexion of the neck and can be partially overcome by voluntary or passive movements. Camptocormia is a severe forward flexion of the spine. Pisa syndrome is severe lateral flexion |
| | Вспомогательные немоторные функции Supporting non-motor functions |
| Стридор stridor | Высокий инспираторный звук дыхания, издаваемый во время сна или бодрствования. Ларингоскопию можно рассматривать для исключения механических повреждений или функциональных нарушений голосовых связок, связанных с другими неврологическими расстройствами A high-pitched inspiratory breathing noise made during sleep or waking. Laryngoscopy may be used to rule out mechanical damage or functional abnormalities of the vocal folds associated with other neurological conditions |
| Вдохновляющие вздохи Inspiring sighs | Непроизвольные глубокие вдохи или удушье Involuntary deep breaths or feeling of suffocation |

Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3

| Особенность Feature | Операционализированное определение operationalized definition |
|---|--|
| Холодные обесцвеченные руки и ноги Cold colorless hands and feet | Вновь похолодание и изменение цвета (фиолетовый или синий) с побледнением при надавливании Cooling and color change (purple or blue), with fading when pressed |
| Эректильная дисфункция (в возрасте до 60 лет при клинически вероятной МСА) Erectile dysfunction in men under the age of 60, with a clinically probable diagnosis of multiple system atrophy (MSA) | Стойкая неспособность достичь или поддерживать эрекцию, достаточную для вступления в половую жизнь (в возрасте до 60 лет при клинически вероятной МСА) Persistent inability to achieve or maintain an erection adequate for sexual activity in men under the age of 60, with clinically probable MSA |
| Патологический смех или плач Pathological laughing or crying | Эмоциональное недержание не обязательно должно быть засвидетельствовано врачом Emotional incontinence does not have to be testified by a doctor |
| Маркеры MPT MRI markers | |
| Маркеры MPT (для клинически установленной МСА) MRI markers (for clinically established MSA) | Структурная MPT головного мозга (1,5 или 3,0 Тл) основана на визуальном осмотре нейрорадиологом, которому необходимо проконсультироваться со специалистом по двигательным расстройствам для оценки этих особенностей. Анализ диффузионной MPT головного мозга основан на количественных оценках нейрорадиологом, которому для оценки этих особенностей необходимо проконсультироваться со специалистом по двигательным расстройствам Structural MRI of the brain (1.5 or 3.0 Tl) is based on a visual examination by a neuroradiologist who needs to consult with a specialist in motor disturbance to assess these features. The analysis of diffusion MRI is based on quantitative assessments made by the neuroradiology, which requires consultation with a motor disturbance specialist to assess those features |
| Возможна продромальная МСА A prodromal MSA is possible | |
| Клинические немоторные особенности (критерии входа) Clinical non-motor features (entry criteria) | |
| Расстройство поведения в фазе быстрого сна, подтвержденное полисомнографией Behavior disorder in the REM sleep phase, confirmed by polysomnography | Согласно Международной классификации нарушений сна Американской академии медицины сна, третье издание (ICSD-3) According to the International Classification of Sleep Disorders of the American Academy of Sleep Medicine, third edition (ICSD-3) |
| Нейрогенная ортостатическая гипотония Neurogenic postural hypotension | Падение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. обычно сопровождается падением диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст. и соотношением $\Delta HR/\Delta SAD < 0,5$ ударов в минуту/мм рт. ст. в течение 10 мин. стояния или наклона головы с помощью осциллометрических измерений. Следует исключить вторичные причины, такие как диабетическая автономная нейропатия, влияние лекарственных препаратов A drop in systolic blood pressure ≥ 20 mm Hg is usually accompanied by a decrease in diastolic pressure by ≥ 10 mm Hg and a ratio of $\Delta HR / \Delta SAD < 0.5$ bpm per mmHg during standing or head tilting for 10 min, as shown by oscillometric method use. Secondary causes such as diabetic autonomic neuropathy and medication should be excluded |
| Эректильная дисфункция у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним из необъяснимых затруднений мочеиспускания с остаточным объемом мочи после мочеиспускания > 100 мл и необъяснимым позывным недержанием мочи Erectile dysfunction in men under the age of 60 in combination with at least one unexplained difficulty with urination, with a residual urine volume after urination greater than 100 ml, and unexplained urgency incontinence. | Стойкая неспособность достичь или поддерживать эрекцию, достаточную для сексуальной активности, у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним из необъяснимых затруднений мочеиспускания, когда в мочевом пузыре задерживается > 100 мл мочи после добровольного мочеиспускания, измеренное с помощью УЗИ мочевого пузыря, уродинамики или катетеризация «вход-выход» и жалобами на непроизвольное истечение мочи, связанное с неотложными позывами, при отсутствии инфекций мочевыводящих путей. Следует исключить вторичные причины остаточной мочи после опорожнения, такие как обструкция оттока мочевого пузыря из-за увеличения простаты и ненейрогенные причины недержания мочи, такие как предыдущая операция на органах малого таза или пролапс тазового дна Persistent inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual activity in men under the age of 60, combined with at least one of the following unexplained difficulties: • Urination is difficult, and more than 100 ml of urine remains in the bladder after a voluntary attempt to urinate. This can be measured using ultrasound of the bladder, urodynamic testing, or catheterization. • There are complaints of involuntary urine leakage associated with urgent urination. • No urinary tract infections are present. Secondary causes of residual urine, such as prostate enlargement or non-neurogenic urinary incontinence due to previous pelvic surgery or pelvic floor prolapse, should be ruled out |
| Клинические двигательные особенности Clinical motor features | |
| Слабые признаки паркинсонизма Minor signs of parkinsonism | Наличие паркинсонических двигательных признаков, не соответствующих критериям диагностики болезни Паркинсона МДС 33, которые специалист по двигательным расстройствам оценивает как малозаметные и не требующие применения дофаминергических препаратов |

Окончание табл. 3 / End of the Table 3

| Особенность Feature | Операционализированное определение operationalized definition |
|---|---|
| Тонкие мозжечковые знаки Subtle cerebellar signs | The presence of motor signs associated with Parkinson's disease that do not meet the diagnostic criteria for Parkinson's MDS 33, which a specialist in motor disorders considers to be inconspicuous and does not require the use of dopamine-based medications По крайней мере, одно из: нарушения тандемной походки или атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательные особенности, которые специалист по двигательным расстройствам расценивает как незначительные At least one of the following: gait disorders, limb ataxia, dysarthria, or oculomotor features that a specialist in motor disorders considers to be insignificant |
| Критерии исключения для всех категорий (если не указано иное) exclusionary for study entry (for all categories, unless otherwise specified) | |
| Существенный и стойкий положительный ответ на дофаминергические препараты (применимо к клинически установленному и клинически вероятному МСА) A significant and persistent positive response to dopaminergic medications (applicable to both clinically established and clinically probable MSA) | По мнению специалиста по двигательным расстройствам According to a specialist's in motor disorders opinion |
| Необъяснимая anosmia при обонятельном тестировании Unexplained anosmia during olfactory tests | Не объясняется другими распространенными причинами, такими как аллергический ринит или курение, структурные поражения носа или операция на носу It is not explained by other common causes, such as allergic rhinitis, smoking, structural lesions of the nose, or nasal surgery |
| Аномальная симпатическая визуализация сердца (^{123}I -MIBG-сцинтиграфия) (применимо для возможной продромальной категории МСА) Abnormal sympathetic imaging of the heart (^{123}I -MIBG scintigraphy) is applicable for possible prodromal MSA | Аномальное соотношение сердце/средостение через 4 часа после внутривенной инъекции ^{123}I -MIBG по оценке специалиста по медицинской радиологии. Лекарства, влияющие на переносчик норадреналина и везикулярное хранилище, структурные заболевания сердца и распространенные причины нейропатий мелких волокон, такие как сахарный диабет, которые могут повлиять на результаты, должны быть исключены Abnormal heart/mediastinum ratio four hours after intravenous injection of ^{123}I -MIBG, according to a nuclear medicine specialist. Medications that affect norepinephrine transporters and vesicular storage, structural heart disease, and common causes of small fiber neuropathy, such as diabetes mellitus, should be excluded, as these may affect the results |
| Колеблющиеся когнитивные способности с ранним снижением зрительно-перцептивных способностей Fluctuating cognitive abilities, with an early decline in visual-perceptual skills | Колеблющиеся когнитивные способности с выраженными изменениями внимания и бдительности и ранним снижением зрительно-перцептивных способностей Fluctuations in cognitive abilities can lead to changes in attention, alertness, and a decrease in visual-perceptual abilities, especially in the early stages |
| Рецидивирующие зрительные галлюцинации Recurrent visual hallucinations | Не индуцируется лекарственными средствами в течение 3 лет от начала заболевания It has not been induced by medications for 3 years since the onset of the disease |
| Деменция Dementia | По данным DSM-V в течение 3 лет от начала заболевания According to the DSM-V data, within 3 years from the onset of the disease |
| Надъядерный паралич нижнего взгляда Supranuclear downward direction gaze palsy | Надъядерный паралич взгляда вниз или замедление вертикальных саккад Supranuclear downward direction gaze palsy or slowing down of vertical saccades |
| Результаты МРТ головного мозга позволяют предположить альтернативный диагноз The results of the MRI of the brain suggest an alternative diagnosis | Например, ПСП, рассеянный склероз, сосудистый паркинсонизм, симптоматическое заболевание мозжечка For example, progressive supranuclear palsy (PSP), multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease |
| Документирование альтернативного состояния, которое, как известно, вызывает вегетативную недостаточность, атаксию или паркинсонизм и, вероятно, связано с симптомами пациентов Documenting an alternative condition that has been known to cause vegetative insufficiency, ataxia, or parkinsonism, and is likely associated with the symptoms of patients | Сходство МСА, включая генетическую или симптоматическую атаксию и паркинсонизм MSA similarities, including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism |

Таблица 4. Возможные имитаторы МСА

Table 4. Possible MCA simulators

| Нозология Nosology | Характерные особенности Characteristic features |
|---|---|
| Болезнь Паркинсона Parkinson's disease | Значительный и устойчивый ответ на L-допа (улучшение UPDRS-III (UPDRS-III, Единая шкала оценки болезни Паркинсона, часть III) > 30%), anosmia, позднее появление вегетативных симптомов Significant and sustained response to levodopa treatment, as measured by an improvement in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) greater than 30%, anosmia, and late onset of autonomic symptoms |
| Деменция с тельцами Леви [10] Dementia with Lewy bodies | Колебания сознания и когнитивные изменения с галлюцинациями (особенно зрительными), не вторичные по отношению к лечению L-допа Fluctuations in consciousness and cognitive changes, including visual hallucinations, not related to levodopa treatment |
| Прогрессирующий надъядерный паралич [11] Progressive supranuclear palsy | Замедление вертикальных саккад, супрануклеарный паралич взора Гиперактивность и ретропульсия лобной мышцы Фронтальные когнитивные изменения, небеглый вариант первичной прогрессирующей афазии Hyperactivity and retropulsion of the frontal muscles, as well as frontal cognitive changes, not a variant of primary progressive aphasia |
| Кортикобазальная дегенерация [12] Corticobasal degeneration | Асимметричная дистония конечностей, синдром чужой конечности Asymmetric limb dystonia, alien limb syndrome |
| Сосудистый паркинсонизм [13] Vascular parkinsonism | Начало > 75 лет, сосудистые факторы риска, деменция The onset occurs at the age of over 75 years and is associated with vascular risk factors and dementia |
| Гидроцефалия нормального давления [8] Normal pressure hydrocephalus | Когнитивные нарушения, отсутствие признаков со стороны верхних конечностей Cognitive impairment, lack of signs from the upper limbs |
| Спиноцеребеллярная атаксия типов 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 [14] Spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7,12,17 | Может иметь положительный семейный анамнез, но ухудшение, вероятно, будет медленным May have a positive family history, but the condition is likely to progress slowly |
| Мозжечковая атаксия с нейропатией и синдромом вестибулярной арефлексии (CANVAS) [15] Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) [15] | Хронический сухой кашель, положительная импульсная проба головы, периферическая нейропатия Chronic dry cough, positive functional head impulse test, peripheral neuropathy |
| Расширение гексануклеотида C9orf72 [16] Hexanucleotide expansions | Положительный семейный анамнез, признаки нижних двигательных нейронов (например, фасцикуляция, истощение) Positive family history, signs of lower motor neuron lesion (e.g. fasciculation, atrophy) |
| Атаксия Фридрейха [14] Friedrich's ataxia | Периферическая нейропатия, полая стопа, потеря рефлексов нижних конечностей, кардиомиопатия, сахарный диабет 2-го типа Peripheral neuropathy, cavus foot, loss of reflexes of the lower limbs, cardiomyopathy, type 2 diabetes mellitus |
| Синдром хрупкого X-тремора-атаксии [8, 14] Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome | X-сцепленное наследование, периферическая нейропатия, поведенческие расстройства с исполнительной дисфункцией X-linked inheritance, peripheral neuropathy, and behavioral disorders with executive dysfunction |

ходьбы, но нарушения могут быть неспецифичны для дисфункции мозжечка. Рефлексы и подошвенные реакции следует проверить на предмет поражения пирамид. Подавленные рефлексы с аномальными сенсорными данными могут указывать на периферическую нейропатию и предполагать CANVAS, атаксию Фридрейха и синдром хрупкой X-тремор-атаксии.

У всех пациентов необходимо измерять артериальное давление, а также ЧСС лежа и стоя, если они могут стоять в течение 3 мин. Кроме того, следует проверить ретропульсию, если только нет высокой вероятности причинения пациенту вреда от нее. За последние несколько лет было зарегистрировано несколько случаев заболеваний, опосредованных аутоиммунными анти-

телами (CV2/CRMP5, Anti-Hu, Homer-3), с симптомами, соответствующими МСА [16–18]. Однако эти случаи обычно отличаются от типичного МСА чрезвычайно быстрым прогрессированием симптомов в течение недель или месяцев.

Исследования вегетативной функции. Единственными тестами, необходимыми для соответствия основным клиническим критериям, являются остаточный объем мочевого пузыря после опорожнения и артериальное давление в положении лежа и стоя. Однако, если неопределенность остается, другие исследования могут помочь доказать вовлечение вегетативной нервной системы, например, формальная уродинамика, показывающая диссинергию детрузорного сфинктера, или электромио-

графия внешнего анального сфинктера, показывающая хронические изменения реиннервации в ядре Онуфа (однако эти данные не специфичны для МСА и встречаются при длительной болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и после операций на органах малого таза) [19, 20].

Нейровизуализация. Всем пациентам с подозрением на МСА необходимо пройти МРТ головного мозга со стандартными и железоспецифичными последовательностями. МРТ признаки имеют высокую специфичность (97%), но чувствительность лишь 50% [21]. Функциональная визуализация, демонстрирующая гипометаболизм полосатого тела или ствола мозга при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, может помочь в диагностике МСА [22]. В отсутствие клинически выраженной атаксии у пациента с паркинсоническими проявлениями гипометаболизм мозжечка может указывать на диагноз МСА-Р, а не БП. И наоборот, при отсутствии признаков паркинсонизма у пациента с мозжечковой атаксией признаки нигростриарной дофаминергической денервации по данным функциональной визуализации (ОФЭКТ и ПЭТ) могут указывать на диагноз МСА-С [23]. Другие методы визуализации, такие как сонография паренхимы головного мозга, магнитно-резонансная (МР) спектроскопия, МР-диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ), МР-диффузионно-тензорная визуализация, МР-визуализация с переносом намагниченности и МР-воксельная морфометрия, остаются в стадии исследования, однако было показано, что МР ДВИ отличает МСА-Р даже на ранних стадиях заболевания от БП и здорового контроля на основе повышенных показателей диффузии скорлупы и МСР [24].

Пациентам с нормальной МРТ головного мозга, но с высоким клиническим подозрением на МСА, Y.Y. Goh и соавторы [8] рекомендуют пройти DaTscan и повторить МРТ через 12–18 мес. DaTscan обычно показывает отклонения от нормы у пациентов с клиническим паркинсонизмом и не позволяет дифференцировать МСА, болезнь Паркинсона или другие атипичные паркинсонические синдромы [25]. Однако это может быть полезно при рассмотрении таких состояний, как сосудистый паркинсонизм, эссенциальный тремор или ранний МСА-С, при которых симптомы паркинсонизма слабо выражены.

Если диагноз неясен, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) может помочь, выявляя гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга или мозжечке [26]. В противном случае скинтиграфия сердца с метайодбензилгуанидином (MIBG) может выявить постганглионарную вегетативную дисфункцию (обычно не обнаруживаемую при МСА, т.е. ожидается нормальное сканирование). Однако и распространенные заболевания, такие как сахарный диабет, могут давать отклонения от нормы, что затуманивает картину. Кроме того, до 30% пациентов с МСА могут иметь отклонения от нормы при скинтиграфии с MIBG, что ставит под сомнение достоверность этого теста [27].

Сообщалось о снижении уровня альфа-синуклеина в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с МСА,

но в большинстве исследований [28–32] не удалось различить пациентов с МСА и БП. Снижение уровня Аβ1-42 в спинномозговой жидкости, пептида длиной 42 аминокислоты, который образует токсичные агрегаты β-амилоида, и более низкое соотношение Аβ1-42/Аβ1-40 можно использовать для дифференциальной диагностики [33, 34]. Комбинирование различных важных биомаркеров является многообещающим подходом к повышению точности диагностики. Показано, что набор из 9 биомаркеров спинномозговой жидкости (NfL, sAPPα, sAPPβ, Аβ1-42, общий и фосфорилированный тау-белок, α-синуклеин, YKL-40, МСР-1), а также продолжительность и тяжесть заболевания позволяют дифференцировать пациентов с БП от лиц с атипичным паркинсонизмом с чувствительностью и специфичностью 91%. Среди них NfL, α-синуклеин и sAPPα независимо предсказывали диагноз БП по сравнению с атипичным паркинсонизмом [20]. Если у пациентов с БП αSyn преимущественно накапливается в нейронах, образующих тельца Леви и нейриты Леви, то у пациентов с МСА он накапливается преимущественно в олигодендроглиальных клетках, образующих глиальные цитоплазматические включения [35]. Средний возраст пациентов с МСА составляет 55–60 лет, а средняя выживаемость с момента появления двигательных симптомов 8–9 лет, хотя в некоторых случаях с доказанной патологией продолжительность жизни превышала 15 лет [1].

Общий подход к лечению двигательных симптомов при МСА [8]

Паркинсонизм. Имеются слабые доказательства того, что L-допа более эффективна при МСА, чем агонисты дофамина. Учитывая дополнительный более высокий риск нарушений контроля над импульсами при приеме агонистов дофамина, мы предпочитаем в первую очередь использовать L-допу [36]. Фокальная дистония конечностей может хорошо реагировать на ботулинический токсин, но важно соблюдать осторожность при лечении цервикальной дистонии или антеколлеса, поскольку инъекции в область глубоких сгибателей шеи могут вызвать весьма значительную дисфагию. При антеколлесе и латероколлесе пациентам часто помогают поддерживающие подушки (например, поддержка шеи).

Рекомендации:

- раннее направление на физиотерапию и эрготерапию, чтобы помочь сохранить независимость как можно дольше;
- все пациенты с паркинсонизмом должны пройти исследование с медленным повышением дозы L-допы, по крайней мере до 1 г в день в течение 3 мес.;
- уменьшить титрование препарата L-допа, когда/если он больше не считается эффективным, но восстановить последнюю дозу, если наступило ухудшение;
- у пациентов с ортостатической гипотензией следует рассмотреть возможность одновременного применения мидодрина, если между дозами L-допы существует не менее 4-часовые интервалы;

- L-допа с модифицированным высвобождением может облегчить ночные симптомы, но надо быть осторожным с ночной гипотензией, особенно у людей с никтурией и проблемами с подвижностью.

Атаксия и головокружения. Для данных нарушений не существует доказанной эффективной фармакотерапии.

Рекомендации:

- раннее направление на физиотерапию и трудотерапию;
- необходимо пересмотреть лекарственные назначения и отказаться от ненужных миорелаксантов или дневных седативных средств;
- искать и лечить сопутствующие обратимые причины головокружения.

Дистония. Надо определить, является ли дистония вторичной по отношению к дискинезии, вызванной L-допой (т.е. увеличивается при максимальной дозе); если да, то скорректировать прием лекарства соответствующим образом.

Рекомендации:

- нелеченная или проходящая дистония может поддаваться лечению L-допой;
- фокальная дистония может реагировать на инъекции ботулотоксина, тогда как генерализованная дистония может реагировать на клоназепам в дозе 0,5–1 мг или баклофен в дозе 5 мг три раза в день. Это следует делать в сочетании с физиотерапией при шинировании;
- можно попробовать антихолинергические препараты, но вегетативные побочные эффекты могут ограничить их применение;
- может помочь направление на физиотерапию для растягивания и наложения шин вместе с ботулотоксином.

Лечение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции

Ортостатическая гипотензия. В первую очередь мы рекомендуем пациентам иметь домашний аппарат для измерения артериального давления, чтобы лучше индивидуализировать лечение. Приоритетом должно быть нефармакологическое лечение. Лучшим подходом к фармакологической коррекции нейрогенной ортостатической гипотензии является мидодрин [37], альфа-агонист, который повышает кровяное давление за счет вазоконстрикции. Начинают с дозы 2,5 мг три раза в день с постепенным повышением дозы на 2,5 мг еженедельно до 10 мг три раза в день в зависимости от симптоматики. Побочные эффекты включают дозозависимую гипертензию в положении лежа и зуд кожи головы. Противопоказан пациентам с нарушениями сердечной проводимости и высоким сосудистым риском, например, при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте. Пациентам, принимающим мидодрин, следует рекомендовать оставаться в вертикальном положении после его применения, чтобы избежать гипертонии в положении лежа; если они предвидят необходимость лечь, они могут пропустить пре-

дыдущую дозу. Последняя доза мидодрин должна быть принята как минимум за 4 ч до сна, чтобы снизить риск гипертензии в положении лежа. Пиридостигмин, вероятно, действует за счет увеличения доступности ацетилхолина в вегетативных ганглиях, участвующих в барорефлексе, тем самым повышая кровяное давление без гипертензии в положении лежа. Его можно начать с 30 мг три раза в день и увеличивать еженедельно на 30 мг до максимальной суточной дозы 360 мг [37].

Рекомендации:

- нефармакологические методы следует опробовать у всех пациентов;
- фармакологическое лечение включает мидодрин (первая линия), затем флудрокортизон, затем пиридостигмин;
- регулярно проверять необходимость фармакологического лечения, поскольку прогрессирующая потеря подвижности уменьшает продолжительность пребывания в вертикальном положении;
- при артериальной гипертензии в положении лежа мы стремимся к достижению систолического артериального давления < 180 мм рт. ст. в горизонтальном положении. Если необходимо лечение, мы начинаем с низкой дозы на ночь (5 мг нифедипина/25 мг лозартана), но с осторожностью относимся к гипотонии, особенно если пациентам необходимо мобилизоваться ночью из-за никтурии. Другие фармакологические варианты включают клонидин (0,1–0,2 мг) или пластыри с тринитратом глицерина (0,1–0,2 мг/ч) [38].

Легочная гипертензия

Рекомендации:

- поднять изголовье кровати минимум на 30° на ночь;
- по возможности надо избегать положения лежа на спине в течение дня;
- последняя доза мидодрин должна быть принята не менее чем за 4 ч до сна;
- может помочь небольшой богатый углеводами прием пищи поздно вечером;
- принимать антигипертензивные препараты короткого действия (например, нифедипин/лозартан) перед сном.

Постприандиальная гипотония

Рекомендации:

- прием пищи небольшими порциями с низким содержанием углеводов, увеличивая частоту приема пищи;
- прием мидодрин следует проводить во время еды;
- рассмотреть возможность использования акарбозы и октреотида, хотя октреотид по этому показанию продается только по рецепту в специализированных центрах.

Задержка мочи. Прежде чем начать лечение симптомов накопления мочи, мы рекомендуем проверить объем после мочеиспускания и, если он приближается к 100 мл, повторить это через 2 нед. после начала лечения. Пациентам, которые не реагируют на пероральные препараты без признаков активной инфекции, можно рассмотреть

возможность внутривезикулярной инъекции ботулина, но пациентов следует предупредить о том, что после лечения им может потребоваться катетеризация.

Рекомендации:

- изменить потребление жидкости, избегать кофеина, кислых соков и газированных напитков;
- различные антимускариновые средства имеют примерно одинаковую эффективность; выбирайте на основе местного формуляра. Если вам нужен менее седативный вариант, рассмотрите возможность приема Троспиума MR 60 мг один раз в день;
- бета-3-агонисты (например, мирабегрон) обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в повышении артериального давления (полезно для пациентов с МСА), но могут усугублять гипертензию в положении лежа;
- в резистентных случаях можно рассмотреть внутривезикулярное введение ботулотоксина или чрескожную стимуляцию большеберцового нерва;
- перед началом приема препарата следует следить за остаточным объемом после мочеиспускания. Если объем приближается к 100 мл, повторить процедуру через 2 нед. после начала приема лекарств, чтобы проверить задержку. Это может потребовать либо прекращения приема препарата, либо использования катетера.

Недержание мочи. Многие пациенты с МСА с проблемами мочеиспускания (например, остаточный объем после мочеиспускания > 100 мл) первоначально используют периодическую катетеризацию. Однако со временем снижение ловкости рук и трудности с введением могут вызвать боль и инфекции мочевыводящих путей. Преимущества надлобкового катетера включают повышенный комфорт и отсутствие риска травмы/эрозии уретры. Они также с меньшей вероятностью заблокируются, поскольку можно поставить катетер большего диаметра. Таким образом, мы обычно рекомендуем нашим пациентам надлобковые катетеры. Хотя данные низкого уровня позволяют предположить, что бактериурия снижается, нет никаких доказательств того, что они вызывают меньшее количество инфекций и существует вероятность подтекания через уретру [39].

Рекомендации:

- мужчин старше 60 лет следует обследовать на предмет увеличения простаты, поскольку оно обычно способствует появлению симптомов;
- если остаточный объем после мочеиспускания превышает 100 мл, в первую очередь рассмотреть возможность периодической самостоятельной катетеризации пациентом или лицом, осуществляющим уход, по крайней мере 3–4 раза в день;
- у пациентов, которые не могут выполнять периодическую самокатетеризацию, рассмотреть возможность установки катетера на длительный срок;
- как можно раньше оценить возможность установки надлобкового катетера.

Никтурия. У больных с МСА никтурия частое явление. Пациентам, практикующим периодическую само-

катетеризацию, мы рекомендуем полностью опорожнять мочевой пузырь непосредственно перед сном. Антимускариновые средства могут помочь (если они не связаны с ночной полиурией), но способны вызвать седативный эффект, который может привести к ночным падениям. Нет никаких доказательств в пользу того, что какой-либо антимускариновый препарат превосходит другой, и мы рекомендуем проводить лечение в соответствии с национальными рекомендациями. У пациентов с МСА может наблюдаться ночная полиурия (> 33% суточной продукции мочи происходит в ночное время) из-за снижения дневного перфузионного давления почек с ортостатической гипотензией. В этом случае может помочь интраназальный десмопрессин (10 мг на ночь), но пациентам необходим мониторинг гипонатриемии исходно, через 1 нед. после коррекции дозы, через 1 мес. и 3 мес. в дальнейшем, если состояние стабильно.

Рекомендации:

- уменьшить потребление жидкости за 3–4 ч до сна;
- некоторым пациентам может помочь вечерний прием антихолинергических препаратов;
- при необходимости можно рассмотреть возможность интраназального введения десмопрессина, но требуется регулярный контроль уровня натрия в сыворотке из-за его гипонатриемических побочных эффектов;
- если существует сопутствующий риск ночной гипотонии, рассмотреть возможность использования бутылочек или прокладок для снижения подвижности в ночное время.

Эректильная дисфункция. Необходимо учитывать, что дисфункция может быть связана как с вегетативной дисфункцией, так и с психологическим воздействием заболевания, и лечить соответствующим образом.

Рекомендации:

- ингибиторы фосфодиэстеразы 5 действуют хорошо, но часто вызывают гипотонию, что ограничивает их эффективность.

Сиалорей. При сиалорее обычно хорошо помогают атропин и ипратропия бромид, поскольку пациенты могут корректировать дозировку и время приема. Если этого недостаточно, мы обычно рекомендуем половину пластыря с гиосцином на 72 ч в течение нескольких недель, а затем при необходимости увеличить его до полного пластыря. У пациентов без дисфагии жевание резинки может увеличить частоту глотания и тем самым помочь при гиперсаливации [40].

Рекомендации:

- использование «не по назначению» 1% глазных капель атропина (принимаемых перорально) по две капли по мере необходимости, но до трех раз в день, должно быть лечением первой линии у пациентов, способных самостоятельно вводить препарат или сообщать о своих потребностях. В качестве альтернативы можно использовать ингалятор ипратропия бромида (1–2 ингаляции до четырех раз в день) не по назначению;

- пластыри с гиосцина гидробромидом и подкожное введение гликопиррония бромида могут помочь, но для облегчения симптомов пациентам часто требуются 12-недельные инъекции ботулотоксина.

Речь. Раннее направление на речевую и языковую терапию важно для сохранения коммуникации (например, с помощью голосовой терапии или речевых добавок) как можно дольше и во избежание упущенных возможностей, таких как голосовой банкинг.

Глотание. Нет никаких доказательств того, что гастростомия снижает риск аспирации/повышает выживаемость пациентов, но ее можно считать действенной мерой для улучшения качества жизни (снижение беспокойства по поводу еды, нагрузки на лекарства и улучшение состояния гидратации).

Стридор и другие респираторные проблемы. Пациенты и лица, осуществляющие за ними уход, часто по понятным причинам беспокоятся по поводу стридора. Решение о его лечении с помощью неинвазивной вентиляции ± трахеостомии обычно решается между пациентом, его семьей и бригадой /ЛОР. Тем не менее осмотр надгортанника перед лечением полезен, поскольку у пациентов с МСА (до 71%) надгортанник может быть вялым, смещаться под давлением воздуха, блокируя таким образом трахею [41]. Имеются лишь слабые доказательства долгосрочной пользы неинвазивной вентиляции легких или трахеотомии, и важно, чтобы пациенты/семьи это понимали; Основная цель лечения — улучшение симптомов, а наличие трахеостомы или аппарата неинвазивной вентиляции легких не предотвращает внезапную смерть.

Рекомендации:

- направление к ЛОР-врачу на ларингоскопию (срочно — пациентов, сообщающих о ларингоспазме) в первую очередь для исключения механических повреждений или других вторичных причин дисфункции голосовых связок;
- лекарственная эндоскопия во сне или видеополисомнография, если исследования в состоянии бодрствования не выявили причины;
- CPAP-терапия уменьшает симптомы стридора, но без признаков увеличения выживаемости;
- трахеостомия устраняет симптомы стридора и может увеличить выживаемость, но доказательства этого слабы [41].

Синдромы, связанные со сном. Все пациенты с расстройством поведения в фазе быстрого сна нуждаются в безопасных условиях сна. В зависимости от степени тяжести рассмотреть возможность опустить кровать, положить на пол мягкие коврики и сдвинуть прикроватные тумбочки. Партнерам по постели могут потребоваться отдельные кровати, чтобы избежать травм.

Имеются лишь ограниченные доказательства хорошего качества при фармакологическом лечении расстройств поведения в фазе быстрого сна. Мелатонин может быть менее эффективен, чем клоназепам при идиопатическом расстройстве поведения во время быстрого сна, но, учитывая другие респираторные проблемы при МСА (например, обструктивное апноэ во сне, гиповентиляцию), мы советуем в первую очередь мелатонин [8, 42].

Нарушения сна при МСА включают бессонницу, ночное двигательное возбуждение, связанное с нарушением поведения в фазе быстрого сна, у 90% пациентов и у 28% — распространенность синдрома беспокойных ног. Нарушение дыхания во сне (НСД) также является одним из наиболее часто встречающихся ночных расстройств и включает обструктивное апноэ во сне (СОАС) в 15–37% случаев, центральное апноэ во сне (ЦСА), гиповентиляцию во сне и, чаще всего, стридор — опасное для жизни состояние, которое может привести к острой дыхательной недостаточности и внезапной смерти [43].

Рекомендации:

- при наличии расстройств поведения в фазе быстрого сна — постараться создать условия для безопасного сна как пациенту, так и партнеру. Если пациентам с МСА необходимы лекарства, первой линией является мелатонин, а второй — клоназепам из-за потенциальной сонливости и стридора;
- обструктивное апноэ во сне — если симптомы ухудшают качество жизни или балл Эпворта > 9, целесообразна консультация сомнолога;
- синдром беспокойных ног — следует проверить концентрацию железа в сыворотке у всех пациентов. При сохраняющихся симптомах — лечение габапентином/прегабином или рассмотреть возможность назначения агониста дофамина (например, ропинирола) [42].

Заключение

Точный клинический диагноз МСА требует наличия вегетативной дисфункции в сочетании с паркинсонизмом, который плохо поддается лечению L-допой, и/или мозжечковой атаксией. Хотя достоверно диагноз МСА может быть установлен только при посмертном подтверждении по четко определенной схеме, вероятный диагноз МСА рассматривается, когда имеется паркинсонический синдром со слабой чувствительностью к L-допе (МСА-Р) и/или мозжечковый синдром (МСА-С) связан с вегетативной недостаточностью. Возможный диагноз МСА устанавливается, когда спорадический паркинсонизм взрослых (МСА-Р) или мозжечковый синдром (МСА-С) сопровождается вегетативной дисфункцией и хотя бы одним признаком из списка дополнительных тревожных признаков. В последние годы достигнут значительный прогресс в методах нейровизуализации и их применении для исследования нейродегенеративных заболеваний. Ни один из этих инструментов сам по себе не способен обеспечить все необходимые количественные и качественные измеряемые результаты. Тем не менее мультимодальный подход с использованием этих инновационных технологий как части диагностического инструментария, вероятно, предложит лучший путь для будущего прогресса как в клинической диагностике, так и в исследованиях МСА. Симптоматическое лечение МСА требует сложного мультимодального подхода для компенсации вегетативной недостаточности, облегчения паркинсонизма, мозжечковой атаксии и связанных

с ними нарушений. Ни один из доступных методов лечения существенно не замедляет агрессивное течение МСА. Современная наука нуждается в дополнительном поиске ранних, специфических и высокочувствительных маркеров болезни и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fanciulli A., Wenning G.K. Multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(3):249–63. DOI: 10.1056/NEJMra1311488
- Wenning G.K., Stankovic I., Vignatelli L., Fanciulli A., Calandra-Buonaura G., Seppi K., Palma J.A., Meissner W.G., Krismer F., Berg D., Cortelli P., Freeman R., Halliday G., Höglinger G., Lang A., Ling H., Litvan I., Low P., Miki Y., Panicker J., Pellecchia M.T., Quinn N., Sakakibara R., Stamelou M., Tolosa E., Tsuji S., Warner T., Poewe W., Kaufmann H. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov. Disord.* 2022;37(6):1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005
- Gilman S., Low P.A., Quinn N., Albanese A., Ben-Shlomo Y., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lang A.E., Lantos P.L., Litvan I., Mathias C.J., Oliver E., Robertson D., Schatz I., Wenning G.K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 1999;163(1):94–8. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00304-9
- Gilman S., Wenning G.K., Low P.A., Brooks D.J., Mathias C.J., Trojanowski J.Q., Wood N.W., Colosimo C., Dürr A., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lees A., Poewe W., Quinn N., Revesz T., Robertson D., Sandroni P., Seppi K., Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Quinn N. Multiple system atrophy—the nature of the beast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1989;Suppl(Suppl):78–89. DOI: 10.1136/jnnp.52.suppl.78
- Geser F., Wenning G.K., Seppi K., Stampfer-Kountchev M., Scherfler C., Sawires M., Frick C., Ndayisaba J.P., Ulmer H., Pellecchia M.T., Barone P., Kim H.T., Hooker J., Quinn N.P., Cardozo A., Tolosa E., Abele M., Klockgether T., Østergaard K., Dupont E., Schimke N., Eggert K.M., Oertel W., Djaldetti R., Poewe W. European MCA Study Group. Progression of multiple system atrophy (MCA): a prospective natural history study by the European MCA Study Group (EMCA SG). *Mov. Disord.* 2006;21(2):179–86. DOI: 10.1002/mds.20678
- Wenning G.K., Tison F., Ben Shlomo Y., Daniel S.E., Quinn N.P. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov. Disord.* 1997;12(2):133–47. DOI: 10.1002/mds.870120203
- Goh Y.Y., Saunders E., Pavey S., Rushton E., Quinn N., Houlden H., Chelban V. Multiple system atrophy. *Pract. Neurol.* 2023;23(3):208–221. DOI: 10.1136/pn-2020-002797
- Poewe W., Stankovic I., Halliday G., Meissner W.G., Wenning G.K., Pellecchia M.T., Seppi K., Palma J.A., Kaufmann H. Multiple system atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 25;8(1):56. DOI: 10.1038/s41572-022-00382-6
- Kao A.W., Racine C.A., Quitania L.C., Kramer J.H., Christine C.W., Miller B.L. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009;23(4):365–70. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b5065d
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M., Kurz C., Josephs K.A., Lang A.E., Mollenhauer B., Müller U., Nilsson C., Whitwell J.L., Arzberger T., Englund E., Gelpi E., Giese A., Irwin D.J., Meissner W.G., Pantelyat A., Rajput A., van Swieten J.C., Troakes C., Antonini A., Bhatia K.P., Bordelon Y., Compta Y., Corvol J.C., Colosimo C., Dickson D.W., Dodel R., Ferguson L., Grossman M., Kassubek J., Krismer F., Levin J., Lorenzl S., Morris H.R., Nestor P., Oertel W.H., Poewe W., Rabinovici G., Rowe J.B., Schellenberg G.D., Seppi K., van Eimeren T., Wenning G.K., Boxer A.L., Golbe L.I., Litvan I.; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov. Disord.* 2017;32(6):853–864. DOI: 10.1002/mds.26987
- Alexander S.K., Rittman T., Xuereb J.H., Bak T.H., Hodges J.R., Rowe J.B. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(8):925–9. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307035
- Rektor I., Bohnen N.I., Korczyn A.D., Gryb V., Kumar H., Kramberger M.G., de Leeuw F.E., Pirtoshek Z., Rektorová I., Schlesinger I., Slawek J., Valković P., Veselý B. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism — Recommendations from an expert working group. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;49:9–16. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.030
- Manto M., Gandini J., Feil K., Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr. Opin. Neurol.* 2020;33(1):150–160. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000774
- Cortese A., Tozza S., Yau W.Y., Rossi S., Beecroft S.J., Jaunmuktane Z., Dyer Z., Ravenscroft G., Lamont P.J., Mossman S., Chancellor A., Maisonneuve T., Pereon Y., Cauquil C., Colnaghi S., Malucci G., Curro R., Tomaselli P.J., Thomas-Black G., Sullivan R., Efthymiou S., Rossor A.M., Laurá M., Pipis M., Horga A., Polke J., Kaski D., Horvath R., Chinnery P.F., Marques W., Tassorelli C., Devigili G., Leonardis L., Wood N.W., Bronstein A., Giunti P., Züchner S., Stojkovic T., Laing N., Roxburgh R.H., Houlden H., Reilly M.M. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain.* 2020;143(2):480–490. DOI: 10.1093/brain/awz418
- Bourinaris T., Houlden H. C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018;5(6):575–585. DOI: 10.1002/mdc3.12677
- Song J., Zhang Y., Lang Y., Wang Y.H., Shao J., Cui L. Parkinsonism and dysautonomia with anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes mimicking multiple system atrophy: a case report. *BMC Neurol.* 2021;21(1):408. DOI: 10.1186/s12883-021-02448-6
- Ricigliano V.A.G., Fossati B., Saraceno L., Cavalli M., Bazzigalupi E., Meola G. MCA Mimic? Rare Occurrence of Anti-Hu Autoimmune Failure and Thymoma in a Patient with Parkinsonism: Case Report and Literature Review. *Front. Neurosci.* 2018;12:17. DOI: 10.3389/fnins.2018.00017
- Eschlböck S., Kiss G., Krismer F., Fanciulli A., Kaundlstorfer C., Raccagni C., Seppi K., Kiechl S., Panicker J.N., Wenning G.K. Urodynamic evaluation in multiple system atrophy: a retrospective cohort study. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(7):1052–1060. DOI: 10.1002/mdc3.13307
- Stankovic I., Fanciulli A., Kostic V.S., Krismer F., Meissner W.G., Palma J.A., Panicker J.N., Seppi K., Wenning G.K.; MoDiMCA Study Group. Laboratory-supported multiple system atrophy beyond autonomic function testing and imaging: a systematic review by the MoDiMCA Study Group. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(3):322–340. DOI: 10.1002/mdc3.13158
- Chelban V., Bocchetta M., Hassanein S., Haridy N.A., Houlden H., Rohrer J.D. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J. Neurol.* 2019;266(4):1036–1045. DOI: 10.1007/s00415-018-9121-3
- Gilman S. Functional imaging with positron emission tomography in multiple system atrophy. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2005;112(12):1647–55. DOI: 10.1007/s00702-005-0351-z
- Gilman S., Koeppe R.A., Junck L., Little R., Klun K.J., Heumann M., Martorello S., Johanns J. Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1999;45(6):769–77. DOI: 10.1002/1531-8249(199906)45:6<769::aid-ana11>3.0.co;2-g
- Nicoletti G., Lodi R., Condino F., Tonon C., Fera F., Malucelli E., Manners D., Zappia M., Morgante L., Barone P., Barbiroli B., Quattrone A. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MCA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2006;129(Pt 10):2679–87. DOI: 10.1093/brain/awl166
- Bega D., Kuo P.H., Chalkidou A., Grzeda M.T., Macmillan T., Brand C., Sheikh Z.H., Antonini A. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):43. DOI: 10.1038/s41531-021-00185-8
- Zhao P., Zhang B., Gao S., Li X. Clinical features, MRI, and 18F-FDG-PET in differential diagnosis of Parkinson disease from multiple system atrophy. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01827. DOI: 10.1002/brb3.1827

27. Nagayama H., Ueda M., Yamazaki M., Nishiyama Y., Hamamoto M., Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2010;25(11):1744–7. DOI: 10.1002/mds.23338
28. Aerts M.B., Esselink R.A., Abdo W.F., Bloem B.R., Verbeek M.M. CSF α -synuclein does not differentiate between parkinsonian disorders. *Neurobiol. Aging.* 2012;33(2):430.e1–3. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.001
29. Shi M., Bradner J., Hancock A.M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Kim H.M., Leverenz J.B., Montine T.J., Ghingina C., Kang U.J., Cain K.C., Wang Y., Aasly J., Goldstein D., Zhang J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann. Neurol.* 2011;69(3):570–80. DOI: 10.1002/ana.22311
30. Hall S., Öhrfelt A., Constantinescu R., Andreasson U., Surova Y., Bostrom F., Nilsson C., Håkan W., Decraemer H., Nägga K., Minthön L., Londo E., Vanmechelen E., Holmberg B., Zetterberg H., Blennow K., Hansson O. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch. Neurol.* 2012;69(11):1445–52. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1654
31. Magdalinou N.K., Paterson R.W., Schott J.M., Fox N.C., Mummery C., Blennow K., Bhatia K., Morris H.R., Giunti P., Warner T.T., de Silva R., Lees A.J., Zetterberg H. A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015;86(11):1240–7. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309562
32. Mollenhauer B., Locascio J.J., Schulz-Schaeffer W., Sixel-Döring F., Trenkwalder C., Schlossmacher M.G. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):230–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X
33. Mollenhauer B., Bibl M., Esselmann H., Steinacker P., Trenkwalder C., Wiltfang J., Otto M. Tauopathies and synucleinopathies: do cerebrospinal fluid beta-amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2007;114(7):919–27. DOI: 10.1007/s00702-007-0629-4
34. Bech S., Hjermand L.E., Salvesen L., Nielsen J.E., Heegaard N.H., Jørgensen H.L., Rosengren L., Blennow K., Zetterberg H., Winge K. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(1):69–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.012
35. Palma J.A., Norcliffe-Kaufmann L., Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton. Neurosci.* 2018;211:15–25. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.10.007
36. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhães M., Daniel S.E., Quinn N.P. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994;117(4):835–45. DOI: 10.1093/brain/117.4.835
37. Eschlöck S., Wenning G., Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2017;124(12):1567–1605. DOI: 10.1007/s00702-017-1791-y
38. Mantovani G., Marozzi I., Rafanelli M., Rivasi G., Volpato S., Ungar A. Supine hypertension: A state of the art. *Auton. Neurosci.* 2022;241:102988. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102988
39. Jane Hall S., Harrison S., Harding C., Reid S., Parkinson R. British Association of Urological Surgeons suprapubic catheter practice guidelines — revised. *BJU Int.* 2020;126(4):416–422. DOI: 10.1111/bju.15123
40. South A.R., Somers S.M., Jog M.S. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology.* 2010;74(15):1198–202. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d9002b
41. Cortelli P., Calandra-Buonaura G., Benarroch E.E., Giannini G., Iranzo A., Low P.A. et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology.* 2019;93(14):630–639. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008208
42. Gilat M., Marshall NS., Testelmans D., Buysse B., Lewis S.J.G. A critical review of the pharmacological treatment of REM sleep behavior disorder in adults: time for more and larger randomized placebo-controlled trials. *J. Neurol.* 2022;269(1):125–148. DOI: 10.1007/s00415-020-10353-0
43. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2007;9(5):347–53. PMID: 17716598.

Поступила 14.10.2023

Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ыдырысов Исмаилов Токтогунович — д-р мед. наук, профессор, декан медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0003-4839-1306>

Юлдашев Акмал Акбарович — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

Information about the authors

Furkat A. Yusupov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ismatilla T. Ydyrysov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0003-4839-1306>

Akmal A. Yuldashev — postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of the Medical Faculty of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

© ЗЮЗИН В.С., 2024

Зюзин В.С.

РОЛЬ ШКАЛ ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России, Калининград, Россия

Одно из ключевых значений в достижении результатов лечения в кардиохирургии занимает оценка риска предполагаемого кровотечения. Предоперационная анемия, интраоперационная кровопотеря и трансфузионная терапия, являясь независимыми факторами риска неблагоприятных исходов, обладают кумулятивным эффектом. Учитывая ограниченную клиническую эффективность рутинных коагуляционных тестов, необходим мультимодальный, пациентоориентированный подход. Факторы, влияющие на риск кровотечения, должны рассматриваться с позиций как связанных с индивидуальными особенностями пациента, так с видом и объемом планируемого хирургического вмешательства. Оценка риска кровотечения должна базироваться на информации индивидуального и наследственного анамнеза, анализе предыдущих кровотечений. В связи с этим особая роль отводится информации, полученной с использованием шкал оценки риска кровотечения.

Ключевые слова: подготовка пациента к оперативному вмешательству; предоперационная оценка риска кровотечения; шкалы оценки риска кровотечения; гемостаз; трансфузия; компоненты крови.

Для цитирования: Зюзин В.С. Роль шкал оценки риска кровотечения в прогнозировании развития осложнений в кардиохирургии. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):400–409. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-400-409>

Для корреспонденции: Зюзин Вадим Сергеевич — e-mail: zuruss@mail.ru

Vadim S. Zyuzin

PREOPERATIVE BLEEDING RISK ASSESSMENT SCALES IN PREDICTING THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY

Federal Center of High Medical Technologies, Kaliningrad, Russia

One of the most important aspects in achieving successful outcomes in cardiac surgery is the evaluation of the risk of bleeding during and after the procedure. Preoperative anemia, intraoperative bleeding, and transfusion therapy contribute to a cumulative risk of adverse events. Given the limitations of traditional coagulation tests, a more comprehensive and patient-centered approach is necessary. Factors affecting the risk of bleeding should be considered from the perspective of both individual patient characteristics and the specific type and extent of the planned surgical intervention. The risk assessment should be informed by individual and familial history, as well as previous episodes of bleeding or other relevant information. The use of bleeding risk scales can play a crucial role in this process, providing valuable insights into the likelihood of bleeding complications. In conclusion, a comprehensive approach that takes into account the unique characteristics of each patient and the specific details of the surgical procedure is essential for minimizing the risk of complications and ensuring successful outcomes.

Key words: preparing the patient for surgery; preoperative bleeding risk assessment; transfusion; blood components.

For citation: Zyuzin V.S. Preoperative bleeding risk assessment in cardiac surgery patients. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6): 400–409. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-400-409>

For correspondence: Vadim S. Zyuzin — e-mail: zuruss@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2023

Accepted 19.12.2024

Одним из основных принципов предоперационной подготовки пациента является оптимизация гемостаза и минимизация кровопотери. Выявление риска кровопотери до проведения оперативного вмешательства является неотъемлемой частью стратегии обеспечения оптимальных результатов лечения и снижения потребности в трансфузии аллогенной крови. Традиционно большинству пациентов назначают обширный список предоперационных анализов крови для прогнозирования кровотечения. Однако у сохраненных пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство с низким риском кровотечения, тесты имеют ограниченную клиническую значимость и редко меняют тактику лечения или влияют на результаты [1, 2].

Это также относится к пожилым людям, возрастом свыше 70 лет, у которых частота отклонений от нормы

лабораторных показателей может быть увеличена, но часто не связана с какими-либо неблагоприятными клиническими исходами в периоперационном периоде [3].

Рутинное предоперационное использование тестов на коагуляцию в кардиохирургии не рекомендуется. Эти тесты не предназначены для выявления нарушений коагуляции или прогнозирования кровотечения в периоперационном периоде. [4, 5]

В работе J. Curnow и соавт. [6] было показано, что у 97% пациентов с отклонениями в тестах на коагуляцию кровотечения нет, 70% пациентов у которых произошло кровотечение во время операции, имеют нормальные показатели коагуляции. А наличие состоявшегося кровотечения в анамнезе в 12,5 раз более вероятно предсказывает кровотечение во время последующей операции, чем скрининговый тест на коагуляцию.

Предоперационная оценка активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО) и фибриногена необходима пациентам с нарушениями свертываемости крови, кровотечениями в анамнезе или явными клиническими показаниями. Обычные тесты на коагуляцию, особенно МНО, полезны для пациентов, принимающих варфарин или соответствующую терапию, для определения дальнейшей тактики терапии на основе текущих лабораторных результатов [7].

Анемия, кровопотеря и гемотрансфузионная терапия, являясь независимыми факторами риска развития осложнений, обладают кумулятивным эффектом. Первые два, взаимно дополняя друг друга, повышают риск периперационного применения аллогенной крови. Когда все эти факторы риска объединяются, риск развития осложнений еще больше увеличивается.

По данным информации, полученной из более 200 стран в период с 1990 по 2019 г., анемия диагностирована у 40% детей и 30% женщин репродуктивного возраста. В этом же исследовании анемия в Российской Федерации в 2019 г. оценена в 8,8% [8]. Согласно отечественным источникам, по состоянию на 2020 г. распространенность анемии в Российской Федерации составляет 961 на 100 000 человек [9].

Предоперационная анемия ассоциирована с увеличением сроков госпитализации, времени пребывания и частоты повторных поступлений в отделения интенсивной терапии, повышенным риском смертности. Пациенты с предоперационной анемией, перенесшие плановое хирургическое вмешательство, с большей вероятностью получают компоненты аллогенной крови даже при незначительной периперационной кровопотере [10].

У пациентов перед проведением хирургического вмешательства следует выявить предоперационную анемию, оценить степень ее тяжести и скорректировать, чтобы свести к минимуму трансфузию аллогенных эритроцитов. В случаях, когда состояние пациента позволяет, хирургическое вмешательство следует отложить до тех пор, пока анемия не будет исследована и скорректирована [11].

По данным Л.И. Идельсона и П.А. Воробьева [12], железодефицитная анемия (ЖДА) занимает до 80% от всех видов анемий. Хирургическим пациентам с ЖДА рекомендуется терапия пероральными препаратами железа в индивидуальных дозах с учетом возраста, массы тела и терапевтического плана лечения. При наличии противопоказаний к пероральным препаратам назначают парентеральное железо [13, 14].

Кровопотеря является независимым фактором риска, а также способствует развитию или обострению уже существующей анемии, и вторичному риску трансфузии эритроцитов. Значительная кровопотеря, как экстренная, так и прогнозируемая, может привести к неблагоприятным последствиям в виде увеличения сроков госпитализации, присоединения внутрибольничной инфекции, повышенного риска инсульта, инфаркта миокарда, легочной эмболии и смертности [15].

Кардиохирургия является одним из самых кровоемких направлений хирургии. Примерно от 20 до 60% кардиохирургических пациентов нуждаются в гемотрансфузии. Из них около 10% имеют осложнение в виде кровотечения и около 5% потребуют реторакотомии [16]. Хотя гемотрансфузия может спасти жизнь при остром неконтролируемом кровотечении, данные показывают, что пациенты, которым не назначали компоненты крови, часто имели лучшие результаты по сравнению с теми, кто их получал [17, 18].

Трансфузионная терапия может быть связана с развитием следующих осложнений:

- острые и/или отсроченные гемолитические реакции;
- острое повреждение легких (TRALI);
- перегрузка объемом (TACO);
- гемотрансмиссивные инфекции (ВИЧ, гепатиты, сифилис);
- вирусное и/или бактериальное заражение;
- септический шок;
- вторичный гемохроматоз (перегрузка железом);
- увеличение сроков госпитализации [19].

При анализе более 12 тысяч случаев выявлено дозозависимое влияние интраоперационного объема гемотрансфузии на повышенный риск неблагоприятных исходов при проведении операций с искусственным кровообращением. Частота смертности, общая заболеваемость, острое повреждение почек и длительность искусственной вентиляции легких постепенно увеличивались вместе с увеличением объема гемотрансфузии. При трансфузии 1–2 доз аллогенных эритроцитов риск летального исхода был в 1,42 раза выше, 3–4 доз — в 1,57 раза, а при 5–6 доз риск смерти был в 2,26 раза больше по сравнению с пациентами без гемотрансфузии [20].

Сравнение рестриктивной и либеральной стратегий гемотрансфузии на смертность в течение 30 дней после кардиохирургических операций не выявило преимущества ни одной из них. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при наличии ЖДА тяжелой степени гемотрансфузионная терапия должна проводиться по индивидуальным показаниям. При определении показаний к гемотрансфузии следует принимать во внимание наличие у пациента сопутствующей патологии, например, ишемической болезни сердца, что может потребовать гемотрансфузии даже при умеренном снижении гемоглобина [21].

Таким образом, каждое применение компонентов крови должно быть обоснованным.

Работа посвящена обзору современной литературы на тему использования шкал оценки риска кровотечения у кардиохирургических пациентов.

Обсуждение

Оценка риска предполагаемого кровотечения занимает одно из ключевых значений в достижении результатов хирургического лечения.

Существует множество факторов, связанных как с индивидуальными особенностями пациента, так и с видом

и объемом планируемого хирургического вмешательства, определяющих объем кровопотери в периоперационном периоде (см. рисунок). При планировании операции важно учитывать все факторы, которые будут способствовать кровотечению, и разработать план ведения пациента для минимизации периоперационной кровопотери [22, 23].

Оценка индивидуального состояния пациента

Увеличение продолжительности жизни привело к увеличению количества хирургических вмешательств у пожилых людей. Пожилые пациенты часто принимают комбинированную лекарственную терапию, изменяющую реологические свойства крови. Множественные сопутствующие заболевания, снижение физиологического резерва подвергают пожилых пациентов повышенному риску во время операции [24, 25].

Один из лучших способов прогнозирования хирургического кровотечения — тщательно собрать анамнез пациента и его семьи, а также провести физикальное обследование, направленное на выявление нарушений гемостаза. Обследование должно быть проведено в такие сроки, чтобы его результаты были актуальны к моменту начала проведения операции, а оставшегося времени хватило бы для коррекции выявленных отклонений [26].

Исследование индивидуального и семейного анамнеза включает расспрос о хронических заболеваниях, наследственных или приобретенных нарушениях гемостаза, сосудистых или анатомических аномалиях, заболеваниях, вызывающих нарушения гемостаза.

При опросе по поводу предыдущих кровотечений следует избегать вопросов, на которые можно ответить «да» или «нет». Важно расспросить женщин о гинекологическом и акушерском анамнезе, включая любые послеродовые кровотечения. Обильное менструальное кровотечение может восприниматься женщиной как

нормальное, если у нее было обильное менструальное кровотечение во время менархе или обильное менструальное кровотечение наблюдается у других женщин в семье. Стандартизация вопросов пациентов может помочь врачам получить более точную оценку риска и предотвратить вариативность на практике (табл. 1) [27].

Дополнительные вопросы для пациентов женского пола

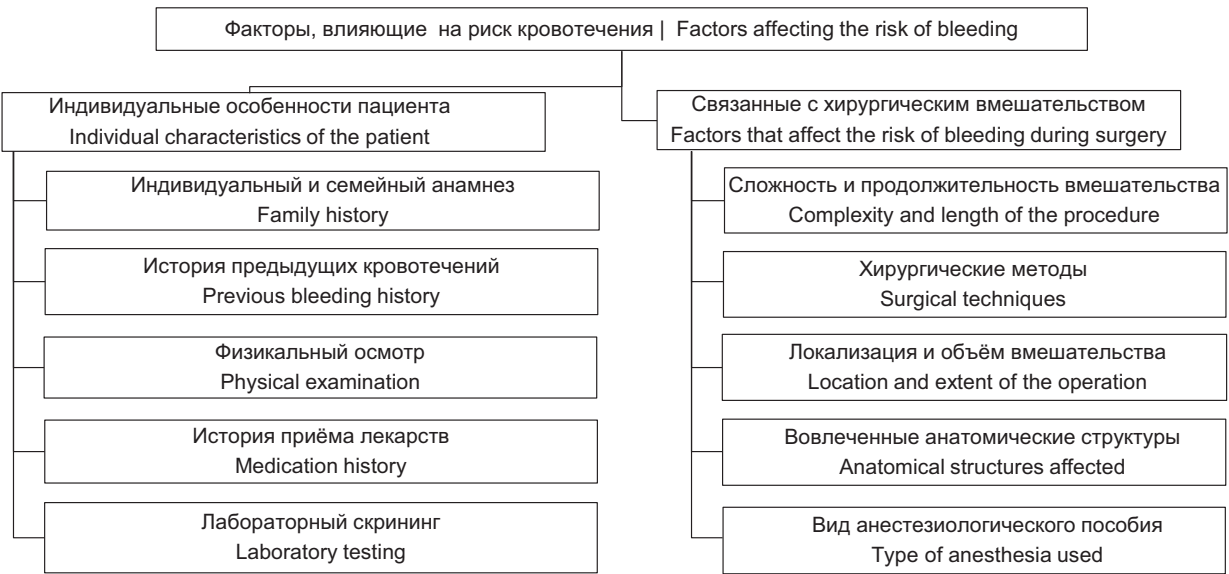
Следующие вопросы следует задать всем женщинам, независимо от того, находятся ли они в период менструации или в постменопаузе:

- Расскажите мне о своем менструальном кровотечении.
- Как долго оно длится?
- Вам нужно использовать двойную защиту или вставать ночью, чтобы сменить защиту?
- Сколько прокладок или тампонов вы используете?
- Вы когда-нибудь брали перерыв на работе из-за обильного менструального кровотечения?
- Рекомендовали ли Вам когда-либо прием препаратов железа?
- Вам делали переливание крови?
- Потребовалось ли Вам принимать меры для замедления кровотечения?
- Было ли у вас сильное кровотечение во время или после родов? [27]

Ограничения по сбору анамнеза предыдущих кровотечений

При опросе следует избегать вопросов, на которые можно ответить «да» или «нет».

Структурированные, подробные вопросы могут помочь врачам получить более точную оценку риска и предотвратить вариативность на практике (табл. 2).



Факторы, влияющие на риск кровотечения
Factors affecting the risk of bleeding

Таблица 1. Примеры вопросов, которые могут указывать на склонность к кровотечениям
Table 1. Examples of questions that may indicate a tendency to bleed

| Примеры вопросов, которые могут указывать на склонность к кровотечениям Examples of questions that may indicate a tendency to bleed | |
|--|---|
| Темы Subject matter | Вопросы Questions |
| Анамнез пациента Medical history of the patient | Пожалуйста, расскажите мне обо всех ваших медицинских проблемах Please tell me about any medical conditions or issues you may have experienced Говорили ли вам когда-нибудь, что у вас заболевание печени, почек или крови? Have you been diagnosed with liver, kidney, or blood disease? Были ли у кого-либо из ваших ближайших или дальних родственников когда-либо проблемы с обильным кровотечением? Has any of your family members had bleeding problems in the past? Есть ли у вас патологии суставов? Do you have any pathology of joints? |
| Спонтанное кровотечение Spontaneous bleeding | Мучают ли Вас частые носовые кровотечения? Была ли у Вас когда-нибудь кровь в стуле или моче? Появляются ли у вас большие синяки в необычных местах даже при отсутствии очевидной травмы? Do you sometimes experience spontaneous nosebleeds? Have you noticed blood in your stools or urine? Do you frequently get large bruises without apparent injury? Have you previously experienced bleeding from muscles or joints? |
| Кровотечение, связанное с проведением медицинского вмешательства Bleeding associated with medical procedures | Какие операции у вас были? Были ли после них длительные кровотечения? Было ли у Вас длительное кровотечение после небольшой раны или пореза? Вам когда-нибудь удаляли зубы? Были ли у вас какие-либо незначительные процедуры, такие как биопсия кожи или колоноскопия/ бронхоскопия с биопсией? Было ли кровотечение после этих стоматологических или незначительных процедур, и если да, то было ли оно немедленным или отсроченным? Вам пришлось обратиться за медицинской помощью из-за кровотечения? Вам делали переливание крови? Были ли у кого-либо из родственников обильное кровотечение после операции или удаления зубов? Have you undergone any surgeries in the past, and if so, did they involve prolonged bleeding? Have you experienced bleeding after minor wounds or cuts? Have your teeth ever been extracted? Have you undergone other minor procedures such as skin biopsies, colonoscopies, or bronchoscopies? Did you experience bleeding after these procedures, either immediately or later on? Have you sought medical attention for bleeding at any point in the past? Have you received blood transfusions? Did any family members experience excessive bleeding after surgery or dental procedures? |
| Анемия или дефицит железа Anemia or iron deficiency | Требовалось ли вам когда-нибудь переливание крови или терапия железом? Вам когда-нибудь говорили, что у вас анемия или дефицит железа? Have you ever needed blood transfusions or iron therapy? Have you been diagnosed with anemia or iron deficiency? |
| Лекарственные препараты Medications | Какие лекарства вы принимаете? Принимали ли вы аспирин или другие обезболивающие в течение последних 10 дней? Принимаете ли вы безрецептурные лекарства, БАДы или растительные препараты? What medications do you take? Have you taken any painkillers, such as aspirin, in the last ten days? Do you use over-the-counter medications, dietary supplements, or herbal remedies? |

Шкалы оценки риска кровотечения

Прогнозирование вероятности кровотечения на основе анамнестических данных является сложной задачей, поскольку ответы пациентов и их интерпретация клиницистами являются субъективными. Вспомогательным инструментом в данном случае выступают шкалы оценки риска кровотечения. Изначально они были разработаны для выявления пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови, например болезнью Виллебранда. Их целью является сокращение ненужных лабораторных исследований, прогнозирование будущего риска кровотечений и информирование о лечении. Они представляют собой стандартизированный опрос-

ник, после заполнения которого определяется вероятность нарушения свертываемости крови: она тем выше, чем выше балл. Пациентам с подозрением на наследственное нарушение свертываемости крови потребуется дальнейшее обследование для постановки официального диагноза. Однако общее применение этих инструментов в условиях предоперационной оценки риска кровотечений имеет ограниченное применение, поскольку они не могут идентифицировать пациентов с повышенным риском будущих кровотечений при отсутствии последующего диагноза нарушения свертываемости крови [28].
Существует множество шкал для взрослых и детей, а также для конкретных состояний. Одна из них — шка-

Таблица 2. Ограничения по сбору анамнеза предыдущих кровотечений
Table 2. Restrictions on the collection of anamnesis of previous bleeding

| Характеристика Characteristics | Ограничивающие факторы Limiting factors | Стратегии оптимизации выявления рисков Optimization strategies of risk identification |
|--|---|--|
| Неэффективные вопросы медицинских работников Ineffective questions from medical professionals | Неправильные вопросы могут привести к тому, что соответствующая информация будет упущена пациентом, что приведет к неадекватному анамнезу кровотечений Incorrect questions can lead to the fact that relevant information will be missed by the patient, which will result in an inadequate history of bleeding | Задавая структурированные, подробные вопросы, вы получите более релевантные и точные ответы By asking detailed questions, you can get more relevant and accurate answers |
| Субъективность ответов пациента Subjectivity of the patient's responses | Типичным примером является ситуация, когда пациент заявляет, что у него не было хирургического анамнеза, но он пропустил экстракцию зубов или тонзиллэктомию. Пациенты могут помнить эти процедуры, но не считают перенесенное ими кровотечение чрезмерным, поскольку у них нет других оснований для сравнения A typical example of this is when a patient claims they did not have any surgical history, but they may have missed a tooth extraction or tonsillectomy. Patients may remember these procedures, but they don't consider the bleeding to be excessive, as they have no basis for comparison | В таких ситуациях могут помочь хорошо структурированные вопросы, а также тщательный сбор анамнеза. Использование шкал оценки кровотечения также может быть полезным, если есть какие-либо опасения по поводу наследственных нарушений свертываемости крови In such cases, well-structured questions and a thorough history taking can help a lot. The use of bleeding assessment scales can also be helpful if there are concerns about hereditary bleeding disorders |
| Неспровоцированность пациента Patient's unprovoked bleeding | Пациент с легким наследственным нарушением свертываемости крови может ранее не испытывать чрезмерного кровотечения. Однако в этих случаях информативным будет положительный семейный анамнез кровотечений A patient with a mild hereditary blood clotting disorder may not have experienced excessive bleeding in the past; however, if there is a positive family history of bleeding, this information can be useful | Расспрос о семейном анамнезе проблем с кровотечением может помочь выявить любые потенциально невыявленные наследственные нарушения свертываемости крови Asking about any family history of bleeding can help to identify potential hereditary bleeding disorders that may not be detected otherwise |
| Приобретенное расстройство Acquired disorder | Проведенные хирургические процедуры в прошлом без сопутствующего кровотечения не исключают приобретенного позднее нарушения гемостаза Surgical procedures in the past that did not result in bleeding do not rule out the possibility of acquired hemostatic disorders later on | Расспрос о текущих симптомах кровотечения и проведение тщательного медицинского осмотра с акцентом на признаки кровотечения будут полезны при выявлении пациентов с приобретенными расстройствами To identify patients with acquired disorders, it is important to ask about current bleeding symptoms and conduct a thorough medical examination focusing on signs of bleeding |

ла Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH) (табл. 3) [29].

Это проверенный инструмент, который позволяет выявить наследственные нарушения, но не всегда работает в отношении пациентов с приобретенными нарушениями свертываемости крови. Следующие показатели шкалы ISTH указывают на необходимость дальнейшего исследования: мужчины ≥ 4 баллов, женщины ≥ 6 , дети ≥ 3 баллов.

Данный опросник также оказался эффективным инструментом для выявления дефектов функции тромбоцитов.

Риски, связанные с хирургическим вмешательством

Объем кровопотери зависит от характера операции и типа задействованных кровеносных сосудов (табл. 4) [30, 31].

Гемостаз — это нормальная физиологическая реакция, которая предотвращает или останавливает кровотечение при повреждении кровеносного сосуда. Нару-

шение гемостаза может привести к чрезмерному кровотечению или тромбозу. Кроме хирургического фактора на гемостаз могут влиять и другие интраоперационные факторы (табл. 5) [1, 2]

Управление вышеуказанными факторами и использование стратегии интраоперационного кровосбережения позволяет нивелировать негативное действие этих факторов.

Заключение

Предоперационная оценка риска кровотечения является мультимодальной междисциплинарной проблемой, требующей пациентоориентированного подхода. Она должна начинаться задолго до того, как пациент окажется на операционном столе. Это командная работа, требующая участия врачей первичного звена, кардиологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, врачей лабораторной диагностики и трансфузиологов.

Сбор индивидуального и семейного анамнеза является краеугольным камнем предоперационной оценки ри-

Таблица 3. Шкала оценки кровотечения Международного общества по тромбозам и гемостазу
Table 3. Bleeding assessment scale of the International Society for Thrombosis and Hemostasis

| Баллы/Points | | | | |
|---|--|---|---|---|
| Симптомы (до момента постановки диагноза) Symptoms (before diagnosis) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Носовое кровотечение Nosebleeds | Нет/незначительно No/insignificant | Более 5 в год, дольше 10 мин More than 5 per year, lasting over 10 minutes | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Тампонирование, прижигание, антифибринолитики tamponing, cauterization, antifibrinolytics |
| Кожные кровоизлияния Skin hemorrhages | Нет/незначительно No/insignificant | 5 и более экхимозов (d > 1 см) в различных частях тела 5 or more ecchymomas (d > 1 cm) in various parts of the body | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Обширные Extensive Спонтанная гематома, требующая переливания крови Spontaneous hematoma requiring blood transfusion |
| Кровотечения из небольших ран Bleeding from minor wounds | Нет/незначительно No/insignificant | Более 5 в год, дольше 10 мин. More than 5 per year, lasting over 10 minutes | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Переливание компонентов крови, заместительная терапия, десмопрессин Transfusion of blood components, replacement therapy, desmopressin |
| Ротовая полость The oral cavity | Нет/незначительно No/insignificant | Кровоточивость возникает Bleeding occurs | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Хирургический гемостаз Surgical hemostasis |
| Желудочно-кишечные кровотечения Gastrointestinal bleeding | Нет/незначительно No/insignificant | Возникают (не связаны с язвой, портальной гипертензией, геморроем, ангиодисплазией) They occur though not associated with ulcers, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Переливание компонентов крови, заместительная терапия, десмопрессин Transfusion of blood components, replacement therapy, desmopressin |
| Гематурия Hematuria Начало формы Beginning of the form | Нет/незначительно No/insignificant | Возникает (макрогематурия) Macrohematuria occurs | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Переливание компонентов крови, заместительная терапия, десмопрессин Transfusion of blood components, replacement therapy, desmopressin |
| Кровотечение после экстракции зуба Bleeding after tooth extraction | Нет/незначительно/нет данных No/insignificant/no data available | Отмечается < 25%, не требует коррекции < 25% as marked, does not require correction | Отмечается > 25%, не требует коррекции > 25% as marked, does not require correction | Наложение шва (повторно), тампонирование Suturing (repeated), tamponing |

| Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3 | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Симптомы (до момента постановки диагноза) Symptoms (before diagnosis) | Баллы/Points | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Хирургические кровотечения Bleeding caused by surgery | Нет/незначительно/нет данных No/insignificant/no data available | Отмечается < 25%, не требует коррекции < 25% as marked, does not require correction | Отмечается > 25%, не требует коррекции > 25% as marked, does not require correction | Хирургический гемостаз, антифибринолитики Surgical hemostasis, antifibrinolytics |
| | | | | Переливание компонентов крови, заместительная терапия, десмопрессин Transfusion of blood components, replacement therapy, desmopressin |
| Меноррагии Menorrhagia | Нет/незначительно No/insignificant | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение детального лабораторного исследования или: смена тампона более 1-2 раза в час, спутки и маточное кровотечение, баллы RBAC более 100 Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment or changing the tampon more often than 1-2 times per hour, clots and uterine bleeding, RVAS scores over 100 | Пропуск работы/школы более 2 р/год, антифибринолитики, гормоны, препараты железа Skipping work/school at least twice a year, antifibrinolytics, hormones, iron preparations | Антифибринолитики + гормональная терапия, развились с момента менархе или более 12 мес Antifibrinolytics + hormone therapy, developed since menarche or 12 months after use |
| Послеродовое кровотечение Postpartum haemorrhage | Нет/незначительно/не было родов No/insignificant/no childbirth before | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение детального лабораторного исследования или: применение окситоцина, лохии более 6 недель Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment or the use of oxytocin, lochia for 6 weeks and over | Антифибринолитики, препараты железа Antifibrinolytics, iron preparations | Требуется: реанимационная поддержка, хирургическое вмешательство (гистерэктомия, эмболизация маточных труб и др.) Intensive care support, surgical intervention (hysterectomy, fallopian tube embolization, etc.) are required |
| Внутриименные гематомы Intramascular hematomas | Никогда Never | После травмы, без терапии After injury, without therapy | Спонтанные без терапии Spontaneous, without therapy | Спонтанные или травматические, требующие хирургической помощи, трансфузии Spontaneous or traumatic, requiring surgical care, transfusion |
| Гемартрозы Hemarthrosis | Никогда Never | После травмы, без терапии After injury, without therapy | Спонтанные без терапии Spontaneous, without therapy | Спонтанные или травматические, требующие хирургической помощи, трансфузии Spontaneous or traumatic, requiring surgical care, transfusion |

Окончание табл. 3 / End of the Table 3

| Баллы/Points | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Симптомы (до момента поста- новки диагноза) Symptoms (before diagnosis) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Кровоизлияния в структуры ЦНС Hemorrhages in the structures of the central nervous system | Никогда Never | – | – | Spontaneous or traumatic, requiring replacement thera- py, intake of desmopressin |
| | Другие кровотечения Other bleeding | Нет /незначительно No/insignificant | Возникают They occur | Спонтанное или травматическое вмешательство Intracerebral intervention |
| Другие кровотечения Other bleeding | Нет No/insignificant | Возникают They occur | Осмотр пациента и направление его к специалисту или проведение детального лабораторного исследования Examination of the patient and referral to a specialist or conducting a detailed laboratory assessment | Трансфузия, заместительная терапия, десмопрессин Transfusion, replacement therapy, desmopressin |

Таблица 4. Классификация хирургических процедур по уровню риска развития потенциального кровотечения
Table 4. Classification of surgical procedures according to the level of risk of potential bleeding

| | | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|--|
| С высоким риском кровотечения (риск кровотечения в течение 30 дней после манипуляции более 2%) With a high risk of bleeding (the risk of bleeding within 30 days after manipulation is more than 2%) | Операции на аорте Aortic surgery | Торакоскопическая радиочастотная абляция Thoracoscopic radiofrequency ablation | Со средним риском кровотечения (риск кровотечения в течение 30 дней после манипуляции 0– 2%) With an average risk of bleeding (the risk of bleeding within 30 days after manipulation is 0-2%) | С низким риском кровотечения (риск кровотечения в течение 30 дней после манипуляции близок к 0%) With a low risk of bleeding (the risk of bleeding within 30 days after manipulation is close to 0%) |
| Протезирование или пластика клапанов сердца Prosthetics or plastic surgery of heart valves | | Стентирование коронарных сосудов Stenting of coronary vessels | | Имплантация кардиовертера –дефибрилятора Implantation of a cardioverter defibrillator |
| Коронарное шунтирование Coronary bypass surgery | | Эндопротезирование крупных суставов Endoprosthesis of larger joints | | Каротидная эндоартериозэктомия Carotid endarterectomy |
| | | | | Коронарография Coronary angiography |

Таблица 5. Факторы, влияющие на нарушение гемостаза
Table 5. Factors affecting hemostasis disorders

| Фактор, способствующий нарушению гемостаза A factor contributing to hemostasis disorder | Основные причины Main reasons |
|---|---|
| Потеря крови Blood loss | Расслоение сосудов приводит к кровопотере, что, в свою очередь, может привести к нарушению гемостаза Vascular dissection leads to blood loss, which, in turn, can lead to a hemostasis disorder |
| Гемодилуция Hemodilution | Замещение большого объема жидкости может привести к гемодилуции и дилуционной коагулопатии Replacement of a large volume of fluid can lead to hemodilution and dilutional coagulopathy |
| Приобретенная дисфункция тромбоцитов Acquired platelet dysfunction | Функция тромбоцитов может быть изменена экстракорпоральными схемами, например, схемами искусственного кровообращения и т.д. The function of platelets can be changed by extracorporeal schemes, for example, artificial blood circulation schemes, etc. |
| Потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови Consumption of platelets and blood clotting factors | Потребление факторов свертывания крови и тромбоцитов может происходить внутри экстракорпоральных контуров из-за сильного кровотечения и/или активации каскада свертывания крови Consumption of blood clotting factors and platelets may occur inside extracorporeal circuits due to severe bleeding and/or of the coagulation cascade activation |
| Активация фибринолитических и воспалительных путей Activation of fibrinolytic and inflammatory pathways | Травма тканей приводит к воспалительным и гемостатическим изменениям Tissue injury leads to inflammatory and hemostatic changes |
| Гипотермия Hypothermia | Низкая температура окружающей среды в операционной, активное охлаждение пациента Low ambient temperature in the operating room, active cooling of the patient |
| Эмболические события Embolitic events | Тромбо-, воздушная или жировая эмболия могут возникнуть во время операции и привести к ишемическому и геморрагическому поражению Thrombosis, air embolism, or fat embolism may occur during surgery and lead to ischemic and hemorrhagic lesions |

ска кровотечения. Получение информации, основанной на вовлечении пациента с использованием наводящих на размышления вопросов, применении шкал оценки риска кровотечения, анализе данных о предыдущих кровотечениях, подкрепленном данными лабораторных тестов, представляет разумный подход к разработке индивидуального плана ведения пациента с риском кровотечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Antwi-Kusi A., Addison W., Obasuyi B.I., Domoyeri P. Preoperative Laboratory Testing by Surgeons: Implication on Anaesthetic Management. *International Journal of Clinical Medicine*. 2019;10:345–52.
- Martin S.K., Cifu A.S. Routine preoperative laboratory tests for elective surgery. *JAMA*. 2017;8:567–8.
- Bohmer AB., Wappler F., Zwissler B. Preoperative Risk Assessment — From Routine Tests to Individualized Investigation. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2014;111(25):437–46.
- Liontos L., Fralick M., Longmore A. et al. Bleeding Risk Using INR.aPTT Pre-Surgery: Systematic Review (BRUISR). *Blood*. 2017;130(1):4654–4656.
- Haas T., Fries D., Tanaka K.A. et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br. J. Anaesth*. 2015;114(2):217–224.
- Curnow J., Pasalic L., Favaloro E.J. Why do patients bleed? *Surg. J. (N.-Y.)*. 2016;2(1):29–43.
- National Blood Authority. Preoperative Bleeding Risk Assessment Tool. Canberra ACT: National Blood Authority Australia. 2015.
- Safiri S., Kolahi A.-A., Noori M., Nejadghaderi S.A., Karamzad N., Bragazzi N.L. et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J. Hematol. Oncol*. 2021;14(1):185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2
- Здравоохранение в России. Под ред. Смелова П.А. М., Стат. сб. Росстат 2021:171. [Healthcare in Russia. Ed. Smelov P.A. M., Stat. Rosstat 2021:171. (In Russian)].
- Munting K.E., Klein A.A. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery – why, who, when and how? *Anaesthesia*. 2019;74(1):49–57.
- <http://uptodate.com.contents.perioperative-blood-management-strategies-to-minimize-transfusions>
- Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железodefицитные анемии. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева В.И. М., Ньюдиамед; 2005:171–190. [Idelson L.I., Vorobyov P.A. Iron deficiency anemia. A guide to hematology. ed. Vorobyova V.I. M., Newdiamed; 2005:171–190. (In Russian)].
- Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J. Intern. Med*. 2020;287(2):153–170.
- Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–1316.
- Купряшов А.А., Самуилова О.В., Самуилова Д.Ш. Бережное отношение к крови больного как приоритетная стратегия в кардиохирургии. *Гематология и трансфузиология*. 2021;66(3):395–416. [Kudryashov A.A., Samoilova O.V., Samuilova D.S. Careful treatment of the patient's blood as a priority strategy in cardiac surgery. *Hematology and transfusiology*. 2021;66(3):395–416. (In Russian)]. DOI: 10.35754.0234-5730-2021-66-3-395-416
- Raphael J., Mazer C.D., Wilkey A. et al. Corrigendum to 'Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) Clinical Practice Improvement (CPI) Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients' [Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2019;33:2887–2899]. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2020;34(3):840–841. DOI: 10.1053.j.jvca.2019.11.004
- Estcourt L.J., Roberts D.J. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery (TRICS III trial). *Transfus. Med*. 2019;29(2):77–79.
- Leahy MF., Hofmann A., Towler S. et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a healthsystem-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347–1358.
- <https://uptodate.com.contents.preoperative-medical-evaluation-of-the-healthy-adult-patient>
- Zhang Q., Gao S., Diao X. et al. Dose-dependent influence of red blood cell transfusion volume on adverse outcomes in cardiac surgery. *Perfusion*. 2023;38(7):1436–1443.
- Shehata N., Mistry N., da Costa BR., Pereira T.V. et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2019;40(13):1081–1088.

22. Stierer T.L., Collop N.A. Preoperative testing and risk assessment: perspectives on patient selection in ambulatory anesthetic procedures. *Ambulatory Anesthesia*. 2015;2:67–77.
23. Rydz N., James P.D. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(11):2223–2229.
24. Han, Binru et al. Effects of the frailty phenotype on post-operative complications in older surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):141. DOI: 10.1186.s12877-019-1153-8
25. Bennett J., Fung D., Hodson R., Agarwal A. Implementation of a Surgical Liaison Service for Elderly Patients: A Single Unit Experience. *Geriatrics (Basel)*. 2019;4(3).
26. Fasulo M.R., Biguzzi E., Abbattista M. et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(1):125–130.
27. Elbatarny M., Mollah S., Grabell J. et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014;20(6):831–835.
28. National Blood Authority. Preoperative Bleeding Risk Assessment Tool. *Canberra ACT, National Blood Authority Australia*. 2015.
29. Adler M., Kaufmann J., Alberio L., Nagler M. Diagnostic utility of the ISTH bleeding assessment tool in patients with suspected platelet function disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(7):1104–1112.
30. Curnow J., Pasalic L., Favaloro E.J. Why do patients bleed? *Surg. J. (N.-Y.)*. 2016;2(1):29–43.
31. Spyropoulos A.C., Al-Badri A., Sherwood M.W., Douketis J.D. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):875–885.

Поступила 13.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторе

Зюзин Вадим Сергеевич — врач высшей квалификационной категории, заведующий трансфузиологическим кабинетом ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (Калининград)

Information about the author

Vadim S. Zyuzin — doctor of the highest qualification category, head of the transfusiological office of the Federal Center of High Medical Technologies of the Ministry of Health of Russia, Kaliningrad

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Юсупов Ф.А.⁵

МРНК-ТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ МЕТОД ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

мРНК-терапия, или лекарства на основе мРНК, которые появились благодаря вакцинам против SARS-CoV-2, прошли успешно доклинические проверки и находятся сегодня на различных стадиях клинических испытаний при лечении многих заболеваний, в том числе и редких метаболических нарушений. При редких генетических метаболических заболеваниях концепцию мРНК-терапии можно рассматривать в качестве альтернативы белково-заместительной терапии, при которой введенная экзогенная мРНК приводит к выработке полностью активного белка вместо нефункционального, а также осуществляет его адресную доставку в желаемый клеточный компартмент, такой как митохондрии или клеточная мембрана. Проведенные на животных моделях доклинические исследования некоторых редких наследственных заболеваний полностью подтвердили правомерность этой концепции. В данном мини-обзоре мы рассматриваем и обсуждаем указанные доклинические исследования эффективности и безопасности на нескольких моделях животных. Для всех рассматриваемых заболеваний терапия мРНК восстанавливала функциональный белок до терапевтически значимых уровней в органах-мишенях, приводила к устойчивым и воспроизводимым результатам после введения каждой дозы мРНК и хорошо переносилась, что подтверждается функциональными печеночными тестами, оцененными на животных моделях, включая нечеловекообразных приматов. Эти данные убедительно подтверждают перспективность клинической разработки мРНК-терапии для лечения различных редких метаболических нарушений.

Ключевые слова: мРНК-терапия; редкие наследственные заболевания; доклинические исследования.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. мРНК-терапия как новый метод эффективного лечения редких наследственных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):410–414.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-410-414>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Kubanych A. Aitbayev¹, Ilkhom T. Murkamilov^{2,3}, Victor V. Fomin⁴, Furkat A. Yusupov⁵

MRNA THERAPY AS A NEW METHOD FOR TOWARDS EFFECTIVE TREATMENT OF RARE HEREDITARY DISEASES

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

mRNA therapy, or mRNA-based drugs that have emerged thanks to vaccines against SARS-CoV-2, have successfully passed preclinical tests and are currently at various stages of clinical trials in the treatment of many diseases, including rare metabolic disorders. In the case of rare genetic metabolic diseases, the concept of mRNA therapy can be considered as an alternative to protein replacement therapy, where exogenous mRNA leads to the production of a fully active protein instead of a non-functional one, and also delivers it to the desired cellular compartment, such as mitochondria or the cell membrane. Preclinical studies on animal models of some rare genetic diseases have fully confirmed the validity of this concept. In this mini-review, we examine and discuss the mentioned preclinical studies on efficacy and safety in several animal models. For all the diseases considered, mRNA therapy restored functional protein to therapeutically significant levels in target organs, led to stable and reproducible results after each dose of mRNA, and was well tolerated, as confirmed by functional liver tests evaluated in animal models, including non-human primates. These data convincingly confirm the potential of clinical development of mRNA therapy for the treatment of various rare metabolic disorders.

Key words: mRNA therapy; rare genetic diseases; preclinical studies.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. mRNA therapy effective treatment of rare hereditary diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):410–414.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-410-414>

For correspondence: Ilkhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Редкими называются заболевания, которые поражают относительно небольшую часть населения. Критерии, по которым заболевание причисляют к редким, различаются в разных странах. Так, если согласно законодательству России, распространенность редкого (орфанного) заболевания не должна превышать 10 случаев на 100 000 населения [1], то в Европейских странах этот показатель составляет 50 [2], а в Соединенных Штатах Америки — 86 случаев на 100 000 населения [3].

Всего выявлено более 6000 различных редких заболеваний, большинство (72%) из которых являются генетическими, возникают в детстве, не поддаются эффективной терапии и сопровождают человека в течение всей его жизни [4]. В связи с низкой распространенностью редких заболеваний, что нередко обуславливает ограниченное понимание их патогенеза и клинических проявлений, пациентам зачастую бывает сложно получить даже тот объем необходимой поддерживающей терапии, который предусмотрен в соответствующих клинических рекомендациях. Однако с разработкой технологии мРНК-терапии, которая приобрела широкую всемирную известность в связи с созданием (на платформе мРНК) вакцин против COVID-19, проблема долгожданного этиотропного лечения редких наследственных болезней начинает решаться коренным образом: появляется все больше сообщений о том, что экзогенная модифицированная информационная РНК (мРНК) может стать новым классом эффективных лекарств для широкого применения, включая и редкие моногенные заболевания. Цель настоящего мини-обзора — оценка доклинической проверки эффективности и безопасности мРНК-терапии на животных моделях нескольких редких наследственных заболеваний.

Доклинические исследования эффективности и безопасности применения мРНК-терапии при редких моногенных наследственных заболеваниях

Редкие наследственные метаболические нарушения вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность детей [5]. Эти нарушения, поражающие примерно 1 из 800 живорожденных, часто возникают в результате мутаций одного гена, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу [6]. Наследственные метаболические заболевания ответственны за 10–15% случаев острой печеночной недостаточности у детей с уровнем смертности от 22 до 65% [6]. Долгое время эти наследственные заболевания обмена веществ оставались трудно излечимыми, так как устранение их первичной причины требовало восстановления или замены в клетках дефектного белка, ответственного за метаболическое нарушение. Однако недавние достижения в технологии мРНК-терапии, включая модификации самих мРНК, а также усовершенствования средств их адресной доставки в клетки организма резко повысили возможность применения данного революционного подхода для восстановления или замены различных типов терапевтических белков. В дальнейшем были проведены доклинические исследования и затем начаты фазы I/II клинических испытаний по про-

верке эффективности и безопасности технологии мРНК-терапии при нескольких редких генетических заболеваниях. Ниже мы приводим результаты выполненных на животных моделях доклинических исследований таких наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным наследованием, как муковисцидоз, фенилкетонурия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, болезнь накопления гликогена типа 1a и дефицит орнитинтранскарбамилазы.

Муковисцидоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и поражающее преимущественно легкие, поджелудочную железу, а также другие органы [7, 8]. Данная мутация вызывает образование густой липкой слизи в легких и других органах. Эта слизь может закупоривать дыхательные пути и затруднять дыхание, что приводит к хроническим инфекциям легких, повреждению легочной ткани и развитию дыхательной недостаточности. Муковисцидоз может поражать и другие органы, в частности, поджелудочную железу, вызывая проблемы с пищеварением, а также привести к другим осложнениям, таким как заболевания печени, сахарный диабет и бесплодие. Муковисцидоз — это тяжелое пожизненное заболевание, которое в настоящее время не поддается эффективно-му лечению, однако существующая поддерживающая терапия помогает контролировать симптомы, а также улучшает качество жизни. В 2018 г. Robinson и соавт. сообщили об использовании ими липидной наночастицы (LNP, lipid nanoparticle) для упаковки и доставки к бронхиальным эпителиальным клеткам пациента с муковисцидозом химически модифицированной мРНК CFTR, что привело к увеличению содержания локализованного в мембране белка CFTR и восстановлению его функции в качестве хлоридного канала. Кроме того, назальное применение химически модифицированной мРНК CFTR восстанавливало CFTR-опосредованную секрецию хлоридов в проводящем эпителии дыхательных путей у мышей, нокаутных по CFTR, что представляет собой многообещающую платформу для коррекции муковисцидоза [9]. Доклиническая оценка MRT5005 (мРНК, кодирующей белок CFTR), введенной с помощью распыления, подтвердила коррекцию муковисцидоза на мышах и приматах [10]. В настоящее время начато проведение рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (фазы I/II), целью которого является оценка безопасности, переносимости и биологической активности MRT5005 при введении через небулайзер взрослым с диагнозом муковисцидоз (NCT03375047).

Фенилкетонурия (ФКУ) представляет собой генетическое нарушение обмена веществ, возникающее в результате недостаточной функциональной активности фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) и, как следствие, накопления фенилаланина (ФА) в крови и органах больных [11, 12]. Без лечения пациенты с ФКУ испытывают значительные неврологические нарушения.

Повторное внутривенное введение мРНК ФАГ, упакованной в липидную наночастицу, мышам с ФКУ вызвало формирование у них терапевтического белка ФАГ, снижало уровни ФА в печени, сыворотке и головном мозге, а также способствовало обратному развитию заболевания [13, 14]. Эти результаты позволили предположить, что мРНК ФАГ, упакованная в липидную наночастицу, может быть предложена в качестве альтернативного терапевтического средства для пациентов с ФКУ, которое способно устранить необходимость пожизненного приема диеты с ограничением ФА. Учитывая эту возможность, компания ModernaTx, Inc. (Кембридж, Массачусетс, США) включила мРНК-3283 ФАГ ФКУ в свою программу по созданию лекарств на основе мРНК для лечения широкого спектра заболеваний и состояний (www.modernatx.com/research/product-pipeline).

Метилмалоновая ацидемия (ММА) — генетически обусловленное гетерогенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидезий, связанное с блокированием обмена пропионатов. ММА относится к тяжелым заболеваниям с высоким риском смертности, которая в настоящее время не имеет утвержденных методов лечения основной причины [15]. Вследствие нарушения метаболизма пропионатов, полученных из определенных белков и жиров, происходит заметное накопление метилмалоновой кислоты (ММК) в жидкостях и тканях организма [16]. Первичную причину этого заболевания обычно связывают с дефицитом митохондриального фермента, известного как метилмалонил-коэнзим А (КоА) мутаза (MUT). Повторное внутривенное введение мРНК MUT, инкапсулированной в LNP, гипоморфным мышам Mut-/-; TgINS-CBA-G715V приводило к снижению концентрации ММК в плазме, а также к увеличению выживаемости [17, 18]. Примечательно, что комплексные исследования безопасности не выявили заметных изменений в функциональных тестах печени, выработке воспалительных цитокинов или антител против ММК. В настоящее время проводятся клинические испытания фазы I/II для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики введения инкапсулированной в LNP мРНК MUT человека (мРНК-3705) лицам с диагнозом изолированной метилмалоновой ацидемии (NCT04899310 и NCT05295433).

Пропионовая ацидемия (ПА) — это педиатрическое заболевание, вызванное митохондриальной недостаточностью фермента пропионил-КоА-карбоксилазы (PCC, propionyl-CoA carboxylase), что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), а также жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина [19]. Выделяют два генетически гетерогенных, но клинически сходных варианта пропионовой ацидемии (типы I и II), обусловленных дефицитом α - или β -субъединиц пропионил-КоА-карбоксилазы, которые кодируются генами *PCCA* и *PCCB* соответственно. Дефицит PCC затрудняет метаболизм пропионата, что приводит к накоплению в организме токсичных метаболитов,

таких как 2-метилцитрат, 3-гидроксипропионат и пропионилкарнитин. Внутривенное введение мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированных в LNP, привело к созданию терапевтических уровней PCCA и PCCB в печени на мышинной модели гипоморфного заболевания (Pcca-/-[p. A138T]) [20]. Повторное введение в течение 6 мес. мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированных в LNP, переносилось хорошо. Такой подход к лечению привел к снижению уровня токсичных метаболитов в плазме, хотя полной нормализации добиться не удалось. Уровни печеночных трансаминаз оставались в пределах нормы, побочных реакций не наблюдалось. Эти результаты согласуются с таковыми продолжающегося исследования фазы I/II мРНК-3927 (мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированные в LNP) для оценки безопасности и фармакодинамической активности терапии у пациентов с ПА в возрасте 1 года и старше (NCT05130437 и NCT04159103).

Болезнь накопления гликогена типа 1a (GSD1a, glycogen storage disease type 1a) представляет собой генетическое нарушение обмена веществ, возникающее в результате аутосомно-рецессивной мутации гена *hG6PC-a*, ответственного за кодирование каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase) [21]. Этот фермент гидролизует глюкозо-6-фосфат (G6P), образуя свободную глюкозу. Печень является наиболее важным центром глюконеогенеза и служит основным органом, на который влияют нарушения этого процесса. GSD1a характеризуется такими симптомами, как гипогликемия, гипертриглицеридемия, анемия, заболевание почек и повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на протяжении всей жизни. Недавнее исследование продемонстрировало, что повторная внутривенная инъекция мРНК гена *hG6PC-a*, инкапсулированной в LNP, мышам с нокаутом G6pc, специфичным для печени (L. G6pc-/-), приводила к значительному увеличению гликемии натощак и снижению биомаркеров GSD1a, таких как гликоген, G6P и триглицериды [22]. Как у опытных, так и у контрольных животных наблюдались одинаковые уровни сывороточных цитокинов, включая интерферон γ , интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6. Лечение не вызывало реакции анти-G6Pase, повреждения печени, изменения массы тела или каких-либо признаков дистресса. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего исследования мРНК, инкапсулированной в LNP, как потенциального средства для лечения наследственных нарушений обмена веществ. В настоящее время проводится клиническое исследование с целью оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики однократного внутривенного введения мРНК *hG6PC-a* (мРНК-3745), инкапсулированной в LNP, пациентам с GSD1a (NCT05095727).

Дефицит орнитинтранскарбамилазы — редкое генетическое заболевание, вызывающее накопление аммиака в крови. Чаще встречается у мальчиков, чем у девочек и протекает более тяжело, когда симптомы появляются вскоре после рождения. Орнитинтранскарбамилаза (OTC, ornithine transcarbamylase) является важнейшим

ферментом цикла мочевины, который обнаруживается в печени и способствует превращению карбамоилфосфата и орнитина в цитруллин и фосфат [23]. Этот процесс играет жизненно важную роль в выведении аммиака из организма. Высокие уровни аммиака могут вызывать нейropsychиатрические симптомы разной степени тяжести. Несмотря на различные доступные методы лечения, такие как диеты с ограничением белка и поглотители аммиака, важно отметить, что в настоящее время не существует окончательного лечения для устранения основной причины дефицита ОТС. Prieve и соавт. продемонстрировали, что NP-инкапсулированная мРНК hОТС (ARCT-810) успешно лечила гипераммонемическую мышиную модель дефицита ОТС (Otcspf-ash), что приводило к нормализации уровней аммиака и оротовой кислоты в плазме, повышению выживаемости, а также хорошему профилю безопасности [24]. Завершено исследование фазы I по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики ARCT-810 у здоровых взрослых лиц, но о результатах не сообщалось (NCT04416126). В настоящее время проводятся два клинических исследования фазы IB (NCT05526066 и NCT04442347) для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной дозы ARCT-810 у клинически стабильных ОТС-дефицитных пациентов.

Заключение

До недавнего времени эффективное лечение генетических нарушений обмена веществ считалось невозможным, а поддерживающая терапия сводилась к нескольким общим принципам, таким как сокращение или исключение потребления любых продуктов питания или лекарств, которые не могут метаболизироваться в организме должным образом; замена фермента или другого химического вещества, которое отсутствует или является неактивным, чтобы восстановить обмен веществ; выведение токсичных веществ, накапливающихся вследствие нарушения метаболических процессов. Однако прогресс в области молекулярной биологии и генетики, особенно заметный в последние десятилетия, ознаменовался разработкой ряда молекулярно-генетических технологий лечения болезней, применение которых уже приносит ощутимую пользу при некоторых тяжелых заболеваниях, включая рак, болезни сердечно-сосудистой и других систем организма. Среди них одно из центральных мест по праву принадлежит технологии мРНК-терапии, которая получила всемирное признание благодаря созданию на платформе мРНК эффективной вакцины против COVID-19. Как уже было изложено выше, повторное введение мРНК-препарата животным переносилось хорошо, восстанавливало функциональный белок в органах-мишенях до терапевтически значимых уровней, снижало концентрации токсических метаболитов в плазме, не вызывало повреждения печени, изменения массы тела или каких-либо проявлений дистресса, способствовало обратному развитию заболевания и увеличивала выживаемость. В совокупности результаты этих доклинических исследований эффективности и безопасности мРНК-

препаратов позволяют утверждать, что мРНК-терапия, несмотря на то что находится все еще на стадии разработок, способна контролировать моногенные наследственные заболевания обмена веществ в долгосрочной перспективе. Однако необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения ее эффективности и безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents//7025>
2. European Union. Regulation (EC) №141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000. [Electronic resource]. URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>
3. National Institute of Health. Public Law 97–414 97th Congress. Jan 4, 1983. [Electronic resource]. URL: <https://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>
4. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0
5. Menon J., Vij M., Sachan D. et al. Pediatric metabolic liver diseases: Evolving role of liver transplantation. *World J. Transplant.* 2021;11(6):161–179. DOI: 10.5500/wjt.v11.i6.161
6. Ferreira C.R., Cassiman D., Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol. Genet. Metab.* 2019;127(2):117–121. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.04.002
7. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388(10059):2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
8. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021;397(10290):2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3
9. Robinson E., MacDonald K.D., Slaughter K. et al. Lipid nanoparticle-delivered chemically modified mRNA restores chloride secretion in cystic fibrosis. *Molecular Therapy.* 2018;26(8):2034–2046. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.05.014
10. Miah K.M., Hyde S.C., Gill D.R. Emerging gene therapies for cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13(8):709–725. DOI: 10.1080/17476348.2019.1634547
11. Lichter-Konecki U., Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs.* 2019;79(5):495–500. DOI: 10.1007/s40265-019-01079-z
12. van Spronsen F.J., Blau N., Harding C. et al. Phenylketonuria. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7:36. DOI: 10.1038/s41572-021-00267-0
13. Cacicedo M.L., Weinl-Tenbruck C., Frank D. et al. Phenylalanine hydroxylase mRNA rescues the phenylketonuria phenotype in mice. *Front Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:993298. DOI: 10.3389/fbioe.2022.993298
14. Perez-Garcia C.G., Diaz-Trelles R., Vega J.B. et al. Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2022;28:87–98. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.02.020
15. Almási T., Guey L.T., Lukacs C. et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2019;14(1):84. DOI: 10.1186/s13023-019-1063-z
16. Fraser J.L., Venditti C.P. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016;28(6):682–693. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000422
17. An D., Schneller J.L., Frassetto A. et al. Systemic messenger RNA therapy as a treatment for methylmalonic acidemia. *Cell Rep.* 2017; 21(12):3548–3558. Erratum in *Cell Rep.* 2018;24(9):2520. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.081
18. An D., Frassetto A., Jacquinet E. et al. Long-term efficacy and safety of mRNA therapy in two murine models of methylmalonic

- acidemia. *EBioMedicine*. 2019;45:519–528. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.003
19. Wongkittichote P., Ah Mew N., Chapman K.A. Propionyl-CoA carboxylase — A review. *Mol. Genet. Metab.* 2017;122(4):145–152. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.10.002
 20. Jiang L., Park J.S., Yin L. et al. Dual mRNA therapy restores metabolic function in long-term studies in mice with propionic acidemia. *Nat. Commun.* 2020;11:5339. DOI: 10.1038/s41467-020-19156-3
 21. Sever S., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I. et al. Glycogen storage disease type Ia: linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *J. Clin. Lipidol.* 2012;6(6):596–600. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.005
 22. Cao J., Choi M., Guadagnin E. et al. mRNA therapy restores euglycemia and prevents liver tumors in murine model of glycogen storage disease. *Nat. Commun.* 2021;12:3090. DOI: 10.1038/s41467-021-23318-2
 23. Lichter-Konecki U., Caldovic L., Morizono H. et al. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. 2013 Aug 29 [updated 2022 May 26]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 24006547
 24. Prieve M.G., Harvie P., Monahan S.D. et al. Targeted mRNA therapy for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol. Ther.* 2018;26(3):801–813. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.12.024

Поступила 23.10.2023

Принта в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Айтбаев Кубаныч Авеннович — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии и иммунологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; доцент кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского универ-

ситета имени Б.Н. Ельцина, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Information about the authors

Kubanych A. Aitbaev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology and Immunology at the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, member of the Board of the Association of Specialists for Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan

Ilkhom T. Murkamilov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine at I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Associate Professor of Therapy No. 2 at the Medical Faculty at the Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Chairman of the board of the Association of Specialists in Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan

Viktor V. Fomin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy №1 at N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activity, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Furkat A. Yusupov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry at the medical faculty of Osh State University, member of the Board of the Association of Specialists for Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan and chief neurologist in the southern region of Kyrgyzstan

Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкьюрова Д.Р.

САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА

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

В связи с высокой распространенностью рака шейки матки необходимо проведение мероприятий, направленных на уменьшение его частоты за счет вакцинации, проведения скрининга, выявления и лечения предраковых состояний. В статье представлен системный анализ научных данных использования тестирования для самостоятельного отбора проб на вирус папилломы человека как инструмента повышения эффективности скрининга и выявления предраковых заболеваний шейки матки. Показано, что использование подобных тестов, которые основаны на полимеразной цепной реакции, имеют схожую клиническую точность по сравнению с забором материала врачом. Таким образом, данный вариант является перспективным способом расширения охвата скринингом на рак шейки матки за счет тестирования пациенток, не проходивших обследование. Наличие предполагаемой экономической эффективности также предопределяет актуальность и перспективность данных тестов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку внедрения данной стратегии в рутинную практику.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; скрининг; самостоятельное тестирование на вирус папилломы человека.

Для цитирования: Громова Т.А., Леваков С.А., Мушкьюрова Д.Р. Самостоятельное тестирование на вирус папилломы человека как скрининговый метод выявления групп риска. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):415–421.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-415-421>

Для корреспонденции: Громова Татьяна Александровна — e-mail: tgromova928@yandex.ru

Tatiana A. Gromova, Sergey A. Levakov, Diana R. Mushkyurova

SELF-TESTING FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS AS A SCREENING METHOD FOR IDENTIFYING RISK GROUPS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Due to the high prevalence of cervical cancer, it is necessary to take measures aimed at reducing its frequency through vaccination, screening, detection and treatment of precancerous conditions. The article presents a systematic analysis of scientific data on the use of testing for self-sampling for human papillomavirus as a tool to improve the effectiveness of screening and detection of precancerous diseases of the cervix. It has been shown that the use of such tests, which are based on polymerase chain reaction (PCR), have similar clinical accuracy compared to sampling by a doctor; and thus this option is promising for expanding the coverage of cervical cancer screening. The presence of expected economic efficiency also determines the relevance and prospects for these tests, but further research is needed to assess their implementation in routine practice.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, screening, self-testing for human papillomavirus.

For citation: Gromova T.A., Levakov S.A., Mushkyurova D.R. Self-testing for human papillomavirus as a screening method for identifying risk groups. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):415–421. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-415-421>

For correspondence: Tatiana A. Gromova — e-mail: tgromova928@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023

Accepted 19.12.2023

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (IARC), рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и четвертой наиболее частой причиной смерти от рака у женщин в 2020 г., продолжая оставаться важной проблемой общественного здравоохранения. Показатели заболеваемости и смертности значительно различаются в зависимости от географического положения, поскольку 90% летальных исходов регистрируются в странах с низким и средним уровнем доходов [1–4].

В связи с высокой распространенностью РШМ среди населения ВОЗ объявила о необходимости мероприятий,

направленных на его профилактику и лечение. В связи с чем для всех стран разработана соответствующая тройная стратегия, которая включает вакцинацию, скрининг, лечение предраковых состояний и инвазивного рака. Эти цели предусматривают целевой показатель — 4 случая заболевания и менее на 100 000 пациенток, а программа 90–70–90 включает охват 90% населения до 15 лет вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ), проведение высокоэффективных скрининговых тестов у 70% пациенток не менее двух раз в жизни и обеспечение доступа к лечению предраковых состояний и РШМ, а также оказание паллиативной помощи 90% пациенток к 2030 г. Моделирующие исследования, проведенные

в рамках этой стратегии, показали, что ее успешное внедрение значительно снизит заболеваемость и смертность [5–8].

ВПЧ является основной причиной РШМ, в связи с чем раннее начало половой жизни и большое количество половых партнеров относятся к факторам риска наряду с возрастом, низким социально-экономическим статусом, наследственностью, диетой, связанной со сниженным уровнем витамина С [9–14]. На сегодняшний день на основе полногеномного секвенирования и клонирования идентифицировано 225 генотипов. Папилломавирусы являются эпителиотропными и видоспецифичными вирусами. Роды Alpha (α), Beta (β) и Gamma (γ) являются наиболее значимыми с медицинской точки зрения. По данным IARC данные генотипы классифицируются как канцерогены типа 1: 16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 типы (вид α 9); 18, 45 и 39 типы (вид α 7). ВПЧ 68 типа классифицируется как возможный канцероген (вид α 7). К вероятно канцерогенным типам ВПЧ относятся 26, 53, 66 (тип α 6), 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 9 типы [15–17]. Среди данных типов определяется разная степень онкогенности, при этом ВПЧ 16 типа наряду с 18 типом имеют более высокий риск прогрессирования, в связи с чем потенциально ответственны приблизительно за 70% случаев РШМ и более высокую частоту других ВПЧ-ассоциированных раков [18, 19].

Распространенность ВПЧ при отсутствии изменений в эпителии шейки матки составляет 12% и по данным Информационного центра ВПЧ (<https://hvpcentre.net>) зависит от географического региона [20]. Также важно отметить, что в 89% он идентифицируется при интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL, преобладают генотипы низкого риска), а более чем в 90% — при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени (HSIL, преобладают генотипы высокого риска) и при РШМ [21–23].

Геном ВПЧ состоит из кольцевой двухцепочечной ДНК примерно из 8000 пар оснований. Структура состоит из трех функционально активных регионов: Long control region (LCR), early (E), late (L). Область LCR участвует в регуляции транскрипции вирусных генов. Регион E включает ранние гены (E6, E7, E1, E2, E4, E5), кодирующие ранние белки. Поздние гены (L1, L2) кодируют структурные белки вириона. Три ранних гена (E1, E2, E4) контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, при этом E2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК, которая начинается в регуляторной области LCR. Гены E5, E6, E7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток. При достаточно простой, на первый взгляд, геномной структуре сложность вирусного цикла и регуляция транскрипции основана на перекрытии открытых рамок считывания (ORF), разнообразных промоторах, полицистронной транскрипции, альтернативном сплайсинге, различных сайтах полиаденилирования, а также тесной взаимосвязи между вирусным циклом и процессом дифференцировки плоского эпителия [24–28]. Вирусный цикл тесно связан

с процессом дифференцировки многослойного плоского эпителия.

Источником возникновения инфекции ВПЧ является эпителий метапластических парабазальных клеток и базальных клеток. К особенностям данного вируса относится то, что его репродукция происходит в клеточных ядрах, где вирусная ДНК присутствует в виде эписомы. Однако интеграция вирусного генома в клеточный геном является характерным явлением для ВПЧ-ассоциированных новообразований и тесно связана с канцерогенезом (происходит в 90% случаев инвазивного РШМ), поскольку оказывает влияние на экспрессию клеточных генов и вызывает нестабильность генома. Вирусный ген, который ответственен за репликацию клеточной ДНК, также способен транскрибироваться, что приводит к делению клетки хозяина совместно с геномом ВПЧ и провоцирует продуктивный тип воспаления [16, 26].

В большинстве случаев (80%) инфекция носит транзитный характер и проходит естественным путем у иммунокомпетентных лиц в течение 12–24 мес. Время между персистирующей инфекцией ВПЧ и развитием предракового состояния или РШМ составляет от 5 до 15 лет, пик выявления предвестников поражения приходится на возраст около 30 лет [29–33].

Период персистенции от инфицирования ВПЧ до развития РШМ позволил использовать методы стратегии скрининга, которые в идеале должны максимизировать его преимущества путем выявления именно аномалий и предраковых состояний, прогрессирующих до РШМ, избегая выявления транзитных инфекций ВПЧ и доброкачественных аномалий, которые могут привести к чрезмерному лечению и к другим последствиям. К таким методам относятся первичная (вакцинация против ВПЧ и устранение возможных факторов риска) и вторичная профилактика (ранняя диагностика и лечение предраковых поражений (CIN2, CIN3, аденокарцинома *in situ*)) [9, 33, 34].

Имеющиеся вакцины против ВПЧ продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность в клинических испытаниях. Вакцинацию следует проводить до начала половой жизни, чтобы максимизировать профилактический эффект. Однако рекомендуемый возраст постепенно увеличивается по мере возрастания ее эффективности: в 2014 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и социальных служб США) одобрило вакцинацию для лиц от 9 до 26 лет, а в 2018 г. рекомендовало расширить использование девятивалентной вакцины для лиц от 27 до 45 лет [35, 36].

По рекомендациям Минздрава России анализ на ВПЧ рекомендуется начинать с 30 до 65 лет в сочетании с цитологическим исследованием шейки матки [15]. А по данным зарубежных исследований скрининг на ВПЧ рекомендуют проводить с 21–25 лет и до 65–74 лет [37–46].

Цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау, использование жидкостной цитологии)

является эффективной основой скрининга РШМ. Однако важно отметить, что ПАП-тест имеет ограниченную чувствительность и составляет от 49–53% до 70%, а частота ложноотрицательных результатов остается достаточно высокой — около 50,5%. Жидкостная цитология является более эффективным методом, однако требует наличия дорогого оборудования, а высокая стоимость исследования ограничивает распространение метода в развивающихся странах [15, 47–49]. Проводимый скрининг успешно снизил заболеваемость и смертность от РШМ, особенно в странах с высоким уровнем дохода, с хорошей организацией эффективных программ скрининга, их охватом и качеством. Однако уровень инфицирования и заболеваемости продолжает сохраняться на высоком уровне, в особенности в развивающихся странах, что связывают с низким социально-экономическим статусом, недостаточной информированностью населения и неадекватно реализованными программами скрининга и вакцинации.

Программы скрининга ограничены многими причинами: низкой посещаемостью в связи с различными психологическими факторами (страх перед врачом/гинекологическим осмотром, наличие негативного опыта в прошлом), неосведомленностью о рекомендуемом интервале скрининга, низким социально-экономическим статусом, ненормированным рабочим днем, что затрудняет посещение врача-гинеколога, проведение скрининга и так далее. В связи с этим возможность проведения тестирования на ВПЧ (сначала как совместного метода с цитологией шейки матки, а затем и в качестве самостоятельного метода диагностики), включая самостоятельное взятие проб, может стать одним из факторов, представляющих собой важную и эффективную возможность увеличить охват пациентов в рамках скрининга РШМ, в особенности из групп риска [50–52].

По данным исследований, тесты на ВПЧ обладают более высокой чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием (96,1% против 53%), но несколько меньшей специфичностью (90,7% против 96,3%) [53, 54].

Пандемия COVID-19 в некотором смысле позволила переосмыслить подход к скринингу в связи с невозможностью пройти тестирование из-за существовавших социальных ограничений. В связи с этим во всем мире самостоятельный отбор проб для тестирования на ВПЧ был предложен в качестве стратегии охвата лиц, не посещающих программы скрининга [55]. В ответ на призыв ВОЗ устранить РШМ как проблему общественного здравоохранения Европейская целевая группа рассмотрела возможность включения самостоятельного взятия образцов в организованные программы скрининга для поддержки достижения данной цели ВОЗ [56]. В некоторых странах Европы данную проблему решали путем рассылки наборов для самостоятельного взятия материала на ВПЧ высококанцерогенного риска пациенткам, отвечающим установленным требованиям, и всего за 1 год отмечилось увеличение охвата населения данным тестированием, возможно, за счет пациенток, не проходивших

скрининг ранее [57–62]. Также метаанализ 29 рандомизированных клинических исследований выявил, что пациентки в два раза чаще обращались именно к услугам скрининга РШМ путем самостоятельного отбора образцов, чем к стандартным методам скрининга [63].

Самостоятельный отбор проб на ВПЧ — это процесс, при котором женщина, желающая узнать, инфицирована ли она ВПЧ, использует набор для взятия (цервикально-вагинального) образца, который затем отправляется в лабораторию и после тестирования образцов получаемый результат высылается непосредственно пациенту. Данный вид тестирования не может поставить диагноз дисплазии или РШМ, однако позволяет выявить пациенток из группы высокого риска [63, 64].

Широкий спектр устройств различных конструкций для отбора проб (рисунок, см. 2-ю стр. обложки) показывает хорошие результаты, что четко отражено в крупных исследованиях [65–67]. Чаще всего устройства для самостоятельного забора материала представлены в виде цервиковагинальных щеток, вагинальных тампонов, устройств для лаважа, а также вагинальных пластырей. При этом пациентки могут отдавать предпочтение устройствам меньшего размера (на основе щетки или тампона), что по данным исследований не влияет на их эффективность. Все типы устройств основаны на сборе отслоившихся клеток цервиковагинального канала для последующего выявления ДНК ВПЧ [68, 69].

Данные различных исследований показали, что самостоятельный забор образцов на ВПЧ удобен, прост в использовании, создает условия конфиденциальности и экономически эффективен. Это может повысить compliance у большего количества пациенток в плане соблюдения кратности скрининга по сравнению с традиционным цитологическим скринингом.

По полученным данным, 99% проб, взятых самостоятельно, имели достаточное количество эпителиальных клеток для тестирования на ВПЧ путем ПЦР. При сравнении с образцами, полученными врачами, самостоятельно собранные образцы ВПЧ обладали достаточно высокой диагностической точностью и чувствительностью (91,4–96,8%) и достоверно не отличались от образцов, взятых клиницистами, показывая сопоставимую чувствительность данных методов [70–72]. Образцы на ВПЧ высококанцерогенного риска, полученные путем самозабора, были столь же чувствительны, как и образцы, взятые врачом для выявления CIN2+ или CIN3+ (объединенное соотношение 0,99, 95% доверительный интервал от 0,97 до 1,02) [66, 73]. Таким образом, результаты исследований показывают, что метод самозабора представляет собой перспективный вариант скрининга.

Помимо цервиковагинальных мазков утренняя порция мочи является концентрированным источником компонентов цервиковагинальной жидкости (в том числе слизи и слущенных клеток). Показано, что первые порции мочи содержат больше ДНК человека и ВПЧ, чем последующие. Исследования показали, что чувствительность ВПЧ тестирования в моче сравнима с чувствитель-

ностью цитологического метода исследования шейки матки и молекулярных исследований [63].

Устройство для промывания (лаваж) — предварительно заполняется физиологическим раствором, который при введении выделяется во влагалище и затем поступает обратно в устройство (чувствительность — 0,95 (95% ДИ 0,87–1,04); специфичность — 1,09 (от 0,91 до 1,30)). При этом само устройство является транспортным контейнером, поэтому не требует дополнительной и сложной обработки. Наличие крышки и упаковки защищают образец во время транспортировки (чувствительность — 0,98 (95% ДИ 0,95–1,02); специфичность — 0,95 (от 0,91 до 0,99)). Устройство в виде тампона состоит из палочки-аппликатора, которая вводится во влагалище и с помощью которой происходит сбор материала (чувствительность — 0,98 (95% ДИ 0,93–1,03); специфичность — 0,93 (от 0,89 до 0,98)). Неинвазивное устройство для самостоятельного отбора проб с воронкообразной коллекторной трубкой предназначено для сбора 18–22 мл первой мочи, впоследствии устройство отсоединяется от трубки и закрывается крышкой для удобства последующей транспортировки. ДНК, содержащаяся в моче, стабилизируется при комнатной температуре в течение максимум семи дней с помощью 7 мл среды для консервации мочи (UCM), предварительно залитой в устройство производителем. Пробирку также можно отправить по почте, остальную часть устройства можно утилизировать (чувствительность — 0,95 (95% ДИ 0,88–1,01); специфичность — 1,03 (95% ДИ 0,95–1,13)) [71–73].

По результатам проведенного метаанализа все типы устройств на основе мазков, щеток и промывания обладали высокой чувствительностью (при ПЦР на ВПЧ). Однако важно отметить, что устройства на основе щетки и тампона были немного более чувствительными (98%), чем устройства на основе промывания (95%). В одном из исследований образцы, собранные с помощью щеточного устройства, имели аналогичную чувствительность к CIN3 по сравнению с образцами, собранными врачами [66, 74, 75].

Сбор первой порции мочи представляет собой альтернативную стратегию самостоятельного отбора проб на ВПЧ. Данный метод является экономически эффективным и неинвазивным. Однако по данным некоторых исследований отмечается более низкие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с самозабором вагинальных мазков (77% и 88% соответственно). Следует отметить, что крупномасштабные исследования по самостоятельному взятию проб мочи в настоящее время отсутствуют [76–78].

По результатам исследований и опросов 95,97% пациенток, прошедших скрининг на РШМ путем использования тестов самозабора, считают, что данные комплекты просты в использовании, не доставляют дискомфорта при использовании щетки (в 84,61% наблюдений), данная концепция скрининга РШМ будет рекомендоваться участницами своим родственникам и близким (в 92,53%) и 62,37% пациенток с большей вероятностью выберут

данные устройства для самозабора образцов в рамках скрининга РШМ в будущем [79].

Заключение

Таким образом, тестирование на ВПЧ путем тестов самостоятельного забора имеет несколько преимуществ:

- возможность обнаружения высокоонкогенного ВПЧ;
- сходную клиническую точность по сравнению с забором материала врачом;
- отсутствие необходимости посещать клинику и проводить осмотр врачом гинекологом в целях проведения тестирования;
- повышение охвата пациенток, которые не проходили обследование или оно было проведено в недостаточной степени, в том числе среди труднодоступных групп населения.

Благодаря этим особенностям тестирование на ВПЧ путем самостоятельного отбора образцов потенциально сможет играть важную роль в расширении глобального охвата скринингом на РШМ, даже несмотря на наихудший возможный вариант относительной потери чувствительности на 2% [80]. А последующее проведенное лечение выявленных поражений шейки матки высокой степени злокачественности является предпосылкой для решения глобальной цели снижения встречаемости и потенциальной ликвидации РШМ совместно с проведением вакцинации против ВПЧ [63]. Наличие предполагаемой экономической эффективности, обусловленной уменьшением количества дополнительных амбулаторных обследований женщин с отрицательным результатом теста на ВПЧ, потенциальным сокращением ненужных направлений на кольпоскопию и назначением ненужного лечения, предопределяет актуальность и перспективность данных тестов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку внедрения данных вариантов диагностики в рутинную практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumors. 5th ed. Volume 4 WHO Press; Geneva, Switzerland. 2020.
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer.* 2021;149:778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588
5. Brisson M., Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol.* 2019;20:319–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30072-5
6. Canfell K., Kim J.J., Brisson M., Keane A., Simms K.T., Caruana M. et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and

- lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):591–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30157-4
7. Brisson M., Kim J.J., Canfell K., Drolet M., Gingras G., Burger E.A. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
8. WHO Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. Target 3.4: by 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment and promote mental health and well-being. Indicator 3.4.1: mortality rate attributed to cardiovascular disease, cancer, diabetes or chronic respiratory disease. 2017. [Electronic resource]. URL: <https://unstats.un.org/sdgs/metadata/files/Metadata-03-04-01.pdf>
9. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. WHO. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
10. Zhang Q., Xie W., Wang F., Li R.H., Cui L., Wang H., Fu X., Song J. Epidemiological Investigation and Risk Factors for Cervical Lesions: Cervical Cancer Screening Among Women in Rural Areas of Henan Province China. *Med. Sci. Monit*. 2016;22:1858–1865. DOI: 10.12659/MSM.894663
11. American Cancer Society. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>
12. Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Onco-genes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:1706. DOI: 10.3390/ijms19061706
13. Volkova L.V., Pashov A.I., Omelchuk N.N. Cervical carcinoma: on-cobiology and biomarkers. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(22):12571. (In Russian)]. DOI: 10.3390/ijms222212571
14. IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Mono-graphs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Interna-tional Agency for Research on Cancer. Accessed May 2, 2021. [Elec-tronic resource]. URL: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>
15. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. 2022; Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Klinicheskie rekomendacii. Cervikalnaya intraepitelialnaya neoplaziya, eroziya i ektropion shejki matki. 2022; Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federa-cii. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/597_1
16. Piña-Sánchez P. Human Papillomavirus: Challenges and Op-portunities for the Control of Cervical Cancer. *Arch. Med. Res*. 2022;53(8):753–769. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.11.009
17. Markowitz L.E., Schiller J.T. Human Papillomavirus Vaccines. *J. In-fect. Dis*. 2021; 224(12):367–S378. DOI: 10.1093/infdis/jiaa621
18. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide bur-den of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017;141(4):664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
19. Beachler D.C., Kreimer A.R., Schiffman M., Herrero R., Wachold-er S., Rodriguez A.C. et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J. Natl. Cancer Inst*. 2015;108(1):djv302. DOI: 10.1093/jnci/djv302
20. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D. et al. ICO/IARC Information centre on HPV and cancer (HPV In-formation Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. 2023. [Electronic resource]. URL: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
21. Alarcón-Romero L.D.C., Organista-Nava J., Gómez-Gómez Y., Ortiz-Ortiz J., Hernández-Sotelo D., Del Moral-Hernández O. et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes (1997-2019) and their association with cervical cancer and pre-cursor lesions in women from Southern Mexico. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221103331. DOI: 10.1177/10732748221103331
22. Shen-Gunther J., Xia Q., Cai H., Wang Y. HPV DeepSeq: An ul-tra-fast method of NGS Data analysis and visualization using auto-mated workflows and a customized papillomavirus database in CLC genomics workbench. *Pathogens*. 2021;10(8):1026. DOI: 10.3390/pathogens10081026
23. Vargas-Robles D., Magris M., Morales N., de Koning M.N.C., Ro-dríguez I., Nieves T. et al. . High rate of infection by only oncogenic human papillomavirus in amerindians. *mSphere*. 2018;3(3):e00176–18. DOI: 10.1128/mSphere.00176-18
24. Basukala O., Banks L. The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Onco-proteins in the Orchestration of Carcino-genesis. *Viruses*. 2021;13(10):1892. DOI: 10.3390/v13101892
25. Liu M., Han Z., Zhi Y., Ruan Y., Cao G., Wang G. et al. Long-read sequencing reveals oncogenic mechanism of HPV-human fusion transcripts in cervical cancer. *Transl. Res*. 2023;253:80–94. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.09.004
26. Zhang R., Shen C., Zhao L., Wang J., McCrae M., Chen X., Lu F. Dysregulation of host cellular genes targeted by human papilloma-virus (HPV) integration contributes to HPV-related cervical car-cinogenesis. *Int. J. Cancer*. 2016;138(5):1163–74. DOI: 10.1002/ijc.29872
27. Xu B., Chotewutmontri S., Wolf S., Klos U., Schmitz M., Dürst M., Schwarz E. Multiplex identification of human papillomavi-rus 16 DNA integration sites in cervical carcinomas. *PLoS One*. 2013;8(6):e66693. DOI: 10.1371/journal.pone.0066693
28. de Miguel F.J., Sharma R.D., Pajares M.J., Montuenga L.M., Ru-bio A., Pio R. Identification of alternative splicing events regu-lated by the oncogenic factor SRSF1 in lung cancer. *Cancer Res*. 2014;74(4):1105–15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1481
29. Sudenga S.L., Shrestha S. Key considerations and current perspec-tives of epidemiological studies on human papillomavirus persis-tence, the intermediate phenotype to cervical cancer. *Int. J. Infect Dis*. 2013;17(4):e216–20. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.027
30. Vats A., Trejo-Cerro O., Thomas M., Banks L. Human papillomavi-rus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res*. 2021;11:200213. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200213
31. Lei J., Ploner A., Lagheden C., Eklund C., Nordqvist Kleppe S., An-drae B., Elfström K.M., Dillner J., Sparén P., Sundström K. High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical can-cer: a nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018;15:e1002666. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002666
32. Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key mo-lecular events in cervical cancer development. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):384. DOI: 10.3390/medicina55070384
33. Rahangdale L., Mungo C., O'Connor S., Chibwesha C.J., Bre-wer N.T. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022;379:e070115. DOI: 10.1136/bmj-2022-070115
34. Demarco M., Hyun N., Carter-Pokras O., Raine-Bennett T.R., Cheung L., Chen X. et al. A study of type-specific HPV natural his-tory and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020;22:100293. DOI: 10.1016/j.eclim.2020
35. Basu P., Malvi S.G., Joshi S., Bhatla N., Muwonge R., Lucas E.et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of qua-drivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1518–1529. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8
36. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old FDA. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-ap-proves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
37. American College of Obstetricians and Gynecologist. Updated Cer-vical Cancer Screening Guidelines. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advi-sory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>
38. United Kingdom National Screening Committee Guidance. Cervical Screening: Programme Overview. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-over-view>
39. National Cancer Institute Cervical Cancer Screening (PDQ®) - Health Professional Version. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq>
40. Hong Kong Centre for Health Protection & Cancer Expert Working Group on Cancer Prevention and Screening Recommendations on Prevention and Screening for Cervical Cancer for Health Profession-als. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.chp.gov.hk/en/recommendations/34/index.html>
41. United States Preventive Services Task Force Screening for Cervi-cal Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.uspre-ventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-can-cer-screening>

42. Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T.D., Qaseem A. Clinical guidelines committee of american college of physicians cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. *Ann. Intern. Med.* 2015;162:851–859. DOI: 10.7326/M14-2426
43. Cancer council australia national cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/summary-of-recommendations>
44. The royal australian college of general practitioners early detection of cancers. Cervical cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/guidelines-for-preventive-activities-in-general-pr/early-detection-of-cancers/cervical-cancer>
45. Canadian task force on preventive health care recommendations on screening for cervical cancer. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.cma.ca/content/185/1/35.full>
46. The royal australian college of general practitioners early detection of cancers. Cervical cancer. 2022. (accessed on 8 August 2022). [Electronic resource]. URL: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/guidelines-for-preventive-activities-in-general-pr/early-detection-of-cancers/cervical-cancer>
47. Polman N.J., Snijders P.J.F., Kenter G.G., Berkhof J., Meijer C.J.L.M. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev. Med.* 2019;119:108–117. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.12.021
48. Zhang Q., Xie W., Wang F., Li R.H., Cui L., Wang H., Fu X., Song J. Epidemiological Investigation and Risk Factors for Cervical Lesions: Cervical Cancer Screening Among Women in Rural Areas of Henan Province China. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:1858–65. DOI: 10.12659/msm.894663
49. Sravani A.B., Ghatge V., Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023; 201(3):1026–1050. DOI: 10.1007/s12011-022-03226-2
50. US Food and drug administration (FDA) executive summary: new approaches in the evaluation for high-risk human papillomavirus nucleic acid detection devices. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/122799/download>
51. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W. et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320(7):674–686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
52. Salazar K.L., Duhon D.J., Olsen R., Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2019; 8: 284–292. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.06.001
53. Bhatla N., Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020;65:98–108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
54. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., Bosch F.X., Dillner J., Jit M. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br. J. Cancer.* 2020;123(4):510–517. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9
55. Verdoodt F., Jentschke M., Hillemanns P., Racey C.S., Snijders P.J.F., Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Cancer.* 2015;51:2375–2385. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.006
56. Arbyn M., Gultekin M., Morice P., Nieminen P., Cruickshank M., Poortmans P. et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer.* 2021;148(2):277–284. DOI: 10.1002/ijc.33189
57. Pouliakis A., Valasoulis G., Michail G., Salamalekis E., Margari N., Kottaridi C. et al. New Aspects and an artificial intelligence approach for the detection of cervical abnormalities: The COVID-19 Pandemic Era. In: Anastasius M., editor. *Quality of Healthcare in the Aftermath of the COVID-19 Pandemic*. IGI Global; Hershey, PA, USA: 2022:192–214. DOI: 10.4018/978-1-7998-9198-7.ch011
58. Elfström K.M., Dillner J. Cervical cancer screening improvements with self-sampling during the COVID-19 pandemic. *medRxiv.* 2022;2022:22277806. DOI: 10.1101/2022.07.19.22277806
59. European Commission European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed.: Supplements. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://op.europa.eu/pl/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5dde>
60. Woo Y.L., Khoo S.P., Gravitt P., Hawkes D., Rajasurir R., Saville M. The Implementation of a primary HPV self-testing cervical screening program in malaysia through program ROSE-lessons learnt and moving forward. *Curr. Oncol.* 2022;29:7379–7387. DOI: 10.3390/currenol29100579
61. World Health Organization. Regional Committee for Europe. Roadmap to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem in the WHO European Region 2022–2030. Draft for the Seventy-second Regional Committee for Europe Background document. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362396/72bg17e-Roadmap-CervicalCancer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
62. Auvinen E., Nieminen P., Pellinen J., Dillner J., Tarkkanen J., Virtanen A. Human papillomavirus self-sampling with mRNA testing benefits routine screening. *Int. J. Cancer.* 2022;151(11):1989–1996. DOI: 10.1002/ijc.34170
63. Yeh P.T., Kennedy C.E., De Vuyst H., Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2019;4:e001351. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001351
64. Harding-Esch E.M., Hollis E., Mohammed H., Saunders J.M. Self-sampling and self-testing for STIs and HIV: the case for consistent nomenclature. *Sex Transm. Infect.* 2017;93(2):445–448. DOI: 10.1136/ssextrans-2016-052841
65. Fargnoli V., Petignat P., Burton-Jeangros C. To what extent will women accept HPV self-sampling for cervical cancer screening? A qualitative study conducted in Switzerland. *Int. J. Womens Health.* 2015;7:883–8. DOI: 10.2147/IJWH.S90772
66. Arbyn M., Smith S.B., Temin S., Sultana F., Castle P. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
67. Hawkes D., Keung M.H.T., Huang Y., McDermott T.L., Romano J., Saville M., Brotherton J.M.L. Self-collection for cervical screening programs: from research to reality. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):1053. DOI: 10.3390/cancers12041053
68. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P.J., Verhoef V.M., Suonio E., Dillner L. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9
69. Reiter P., Richardson M. Acceptability of human papillomavirus self-test devices among women from high-risk populations. *J. Womens Health Issues Care.* 2016;5(1). DOI: 10.4172/2325-9795.1000216
70. Polman N.J., Ebisch R.M.F., Heideman D.A.M., Melchers W.J.G., Bekkers R.L.M., Molijn A.C. et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):229–238. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0
71. Arbyn M., Castle P.E. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):769–72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1417
72. Madzima T.R., Vahabi M., Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review. *Can Fam Physician.* 2017;63(8):597–601. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807952/>
73. Lozar T., Nagvekar R., Rohrer C., Dube Mandishora R.S., Ivanus U., Fitzpatrick M.B. Cervical cancer screening postpandemic: self-sampling opportunities to accelerate the elimination of cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2021;13:841–859. DOI: 10.2147/IJWH.S288376
74. Bosgraaf R.P., Verhoef V.M., Massuger L.F., Siebers A.G., Bulten J., de Kuiper-de Ridder G.M. et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int. J. Cancer.* 2015;136(3):646–55. DOI: 10.1002/ijc.29026
75. Di Gennaro G., Licata F., Trovato A., Bianco A. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *Front. Public Health.* 2022;10:1003461. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1003461

76. Van Keer S., Peeters E., Vanden Broeck D., De Sutter P., Donders G., Doyen J. et al. Clinical and analytical evaluation of the RealTime High Risk HPV assay in Colli-Pee collected first-void urine using the VALHUDES protocol. *Gynecol. Oncol.* 2021;162(3):575–583. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.010
77. Lefevre C., Pivert A., Guillou-Guillemette H.L., Lunel-Fabiani F., Veillon P., Le Duc-Banaszuk A.S., Ducancelle A. Urinary HPV DNA testing as a tool for cervical cancer screening in women who are reluctant to have a Pap smear in France. *J. Infect.* 2020;81(2):248–254. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.006
78. Colli-Pee: An innovative solution for non-invasive urine collection and stabilization. *Novosanis*. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://novosanis.com/our-products>
79. Li J., Wu R., Qu X., Huang X., Li L., Lin Z. et al. Effectiveness and feasibility of self-sampling for human papillomavirus testing for internet-based cervical cancer screening. *Front Public Health.* 2022;10:938272. DOI: 10.3389/fpubh.2022.938272
80. Smith M.A., Hall M.T., Saville M., Brotherton J.M.L., Simms K.T., Lew J.B. et al. Could HPV Testing on Self-collected Samples Be Routinely Used in an Organized Cervical Screening Program? A Modeled Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(2):268–277. DOI: 10.1158/1055-9965

Поступила 18.10.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Громова Татьяна Александровна — канд. мед. наук., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-6104-9842>

Леваков Сергей Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

Мушкюрова Диана Рамазановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0007-7494-5807>

Information about the authors

Tatyana A. Gromova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0001-6104-9842>

Sergey A. Levakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

Diana R. Mushkyurova — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-1667-511X>

Оригинальные исследования

© САМГИНА Т.А., КОЧЕТОВА Л.В., 2024

Самгина Т.А.¹, Кочетова Л.В.²

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНО-АЛИМЕНТАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Большое количество публикаций, посвященных хирургической тактике при остром алкогольно-алиментарном панкреатите (ОП) с перитонеальным синдромом, свидетельствует об актуальности проблемы, целесообразности дифференцированного подхода и поиске новых решений. **Цель исследования:** определение лечебной тактики при остром алкогольно-алиментарном панкреатите с перитонеальным синдромом. **Материал и методы.** Основная выборка включала 114 больных мужского пола с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом и перитонитом, средний возраст $48,6 \pm 6,4$ года, которые в период с 2013 по 2023 г. находились на стационарном лечении в хирургических отделениях ОБУЗ КГКБ № 4 и ОКБ на ст. Курск. Диагноз острого панкреатита устанавливали по результатам проведенных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования. Применяли классификацию ОП, рекомендованную Национальными клиническими рекомендациями Минздрава России по острому панкреатиту (2015, 2020). Для оценки тяжести и прогноза развития заболевания применяли шкалу APACHE II, для оценки органной недостаточности — шкалу SOFA. **Результаты.** Предложен алгоритм лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита с перитонеальным синдромом в зависимости от вида панкреонекроза, объема поражения поджелудочной железы, характера выпота. **Заключение.** Пациентам с отечным панкреатитом и с мелкоочаговым стерильным панкреонекрозом и ферментативным перитонитом целесообразно выполнять чрескожное под ультразвуковым наведением дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. При тяжелом и среднетяжелом остром алкогольно-алиментарном панкреатите с ферментативным перитонитом (более 8 баллов по шкале APACHE II), который при диагностической и санационной лапароскопии проявляется наличием геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике, руководствуясь принципом минимальной анестезиологической и хирургической агрессии, а также с целью формирования и поддержания общей полости и создания хорошего доступа к зоне поджелудочной железы, целесообразно применять эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки. Больным с крупноочаговым инфицированным субтотально-тотальным панкреонекрозом и гнойным перитонитом целесообразно выполнять лапаротомию, абдоминализацию поджелудочной железы, некрэктомию, оментобурсостомию и дренирование гнойных очагов, брюшной полости и забрюшинной клетчатки.

Ключевые слова: острый алкогольно-алиментарный панкреатит; перитонит; хирургическое лечение.

Для цитирования: Самгина Т.А., Кочетова Л.В. Лечебная тактика при остром алкогольно-алиментарном панкреатите с перитонеальным синдромом. Клиническая медицина. 2024;102(5–6):422–432.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-422-432>

Для корреспонденции: Самгина Татьяна Александровна — e-mail: tass@list.ru

Tatiana A. Samgina¹, Lyudmila V. Kochetova²

TREATMENT POLICY FOR ACUTE ALCOHOLIC-ALIMENTARY PANCREATITIS WITH PERITONEAL SYNDROME

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

A large number of publications on surgical treatment of acute alcohol-induced pancreatitis (AAP) with peritonitis indicates the importance of the problem and the need for a differentiated approach to treatment. **The aim** of this study is to determine the optimal treatment policy for acute alcohol-associated pancreatitis with peritonitis. The study included 114 male patients diagnosed with acute alcoholic pancreatitis and peritoneal sepsis, with an average age of 48.6 ± 6.4 years. They were admitted to the surgical departments of clinical hospitals between 2013 and 2023. The diagnosis of AAP was confirmed based on clinical, laboratory, and instrumental findings. The classification of acute pancreatitis recommended by the National Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2015 and 2020) has been applied. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scale has been used to assess the severity and prognosis of the disease, while the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale has been used to evaluate organ failure. Based on the results, an algorithm for the treatment of acute alcoholic and alimentary pancreatitis with peritoneal syndrome has been proposed, taking into account the type of pancreatic necrosis, the extent of pancreatic damage, and the nature of fluid accumulation. For patients with edematous pancreatitis, small-focal sterile pancreatic necrosis, and enzymatic peritonitis, percutaneous ultrasound-guided abdominal and omental drainage is recommended. In severe and moderate acute alcoholic-alimentary pancreatitis, with enzymatic peritonitis (more than 8 points on the APACHE II scale), which is manifested during diagnostic and sanitation laparoscopy by the presence of a hemorrhagic effusion and a large number of plaques of steatonecrosis on the parietal peritoneum and the large omentum, we should use an endovisual method of draining the abdominal cavity and

the omentum to minimize anesthesiological and surgical aggression and to form and maintain general cavities, as well as to create good access to the pancreatic area. For patients with large-focal, infected subtotal or total pancreatic necrosis and purulent peritonitis, it is advisable to perform laparotomy, abdominalization of the pancreas, necrectomy, omentobursostomy, and drainage of purulent foci in the abdominal cavity and retroperitoneal tissue.

Key words: *acute alcoholic alimentary pancreatitis; peritonitis; surgical treatment.*

For citation: Samgina T.A., Kochetova L.V. Treatment for acute alcoholic-alimentary pancreatitis with peritoneal syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):422–432. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-422-432>

For correspondence: Tatiana A. Samgina — e-mail: tass@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.01.2024

Accepted 23.01.2024

Острый панкреатит занимает лидирующие позиции в структуре острой хирургической патологии, уступая только острому аппендициту, а послеоперационная летальность находится на первом месте по показателям за 2019–2021 гг. [1]. Алкогольно-алиментарный панкреатит составляет около 55% в структуре этиологических форм заболевания. И если с билиарным панкреатитом лечебная тактика сводится к восстановлению проходимости желчных путей, нормализации оттока желчи и удалению желчного пузыря как дополнительного источника инфекции, то большое количество публикаций, посвященных хирургической тактике именно при остром алкогольно-алиментарном панкреатите, свидетельствует об актуальности проблемы, целесообразности дифференцированного подхода и поиске новых решений [2–9].

Лечебная тактика, показания к операции, ее объем и сроки выполнения являются предметом острых дискуссий [1–8]. Достижения хирургии в области диагностической визуализации, лапароскопической технологии, перкутанного и эндоскопического доступов позволили шире использовать миниинвазивные технологии. Анализ результатов их применения показал достоверное снижение количества лапаротомий и послеоперационной летальности [3, 5, 6–9].

Одним из наиболее спорных является вопрос о лечебной тактике при панкреонекрозе с перитонеальным синдромом, а особенно, о роли лапароскопических методов диагностики и лечения. Недостаточный объем хирургического вмешательства может привести к развитию гнойных осложнений острого панкреатита и проблемам их коррекции вследствие облитерации салниковой сумки.

Цель исследования: определение лечебной тактики при остром алкогольно-алиментарном панкреатите с перитонеальным синдромом.

Материал и методы

В период с 2013 по 2023 г. на стационарном лечении в хирургических отделениях городской клинической больницы № 4 (ОБУЗ КГКБ № 4) и отделенческой клинической больницы на станции Курск (ОКБ на ст. Курск) нами пролечено 114 больных мужчин с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом, осложненным перитонитом. Средний возраст 48,6±6,4 года.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одо-

брен региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 11.03.2013).

Диагноз заболевания устанавливали по результатам проведенных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования с применением клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой по острому панкреатиту Российского общества хирургов (2015, 2020). Для оценки тяжести и прогноза развития заболевания применяли шкалу APACHE II, для оценки органной недостаточности — шкалу SOFA.

По тяжести заболевания при поступлении с легкой степенью было 47 больных, со средней — 39 и 28 — с тяжелым течением.

Отечный панкреатит диагностирован у 51 (45%) больного, стерильный мелкоочаговый у 33 (29%), стерильный крупноочаговый у 20 (17%), инфицированный субтотально-тотальный у 10 (9%) пациентов. Ферментативный перитонит имел место у 104 (91%) больных, гнойный у 10 (9%).

Все пациенты получали консервативное лечение, установленное клиническими рекомендациями в зависимости от тяжести состояния в хирургических отделениях или ОРИТ (среднетяжелое и тяжелое течение). Также при хирургических вмешательствах всем пациентам выполнялось бактериологическое исследование экссудата.

Как известно, отказ от традиционных хирургических вмешательств в фазу токсемии и проведение патогенетически обоснованной консервативной терапии с привлечением по показаниям миниинвазивных хирургических вмешательств является наиболее оправданным. При хирургическом лечении перитонеального синдрома рекомендуется выполнять лапароскопическое или перкутанное дренирование брюшной полости [1, 2]. Развитие у части пациентов с панкреонекрозом и геморрагическим перитонитом инфицирования, сопровождающегося при хирургических вмешательствах техническими трудностями при доступе к поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке из-за фрагментирования салниковой сумки, ее облитерации, побудили нас к поиску миниинвазивных способов ее дренирования.

У 12 пациентов с признаками тяжелого течения панкреонекроза (от 8 баллов по шкале APACHE II), которое при диагностической и санационной лапароскопии проявлялось наличием геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брю-

шине и большом сальнике, руководствуясь принципом минимальной анестезиологической и хирургической агрессии, а также с целью формирования и поддержания общей полости и создания хорошего доступа к зоне поджелудочной железы, мы применили предложенный нами эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки (Евразийский патент № 025548, 2017).

Техника операции. При проведении лапароскопии после осмотра и санации брюшной полости и сальниковой сумки формировали оментобурсостому: в полость сальниковой сумки устанавливали устройство для этапных некрсеквестрэктомий (рис. 1), фиксировали его к коже. Ушивали послеоперационную рану. В полость сальниковой сумки устанавливали латексные баллоны справа и слева к селезенке и дренажные трубки в верхнем и нижнем ее отделе. В нижний отдел проводили дренаж через разрез в поясничной области слева под контролем ультразвукового исследования. Верхнее отверстие устройства закрывали силиконовой крышкой с отверстиями для трубок соответствующего диаметра. Дренажные трубки подсоединяли к устройствам активного дренирования ран для налаживания в послеоперационном периоде «закрытой» аспирационно-промывной системы. Силиконовые трубки с баллонами подсоединяли

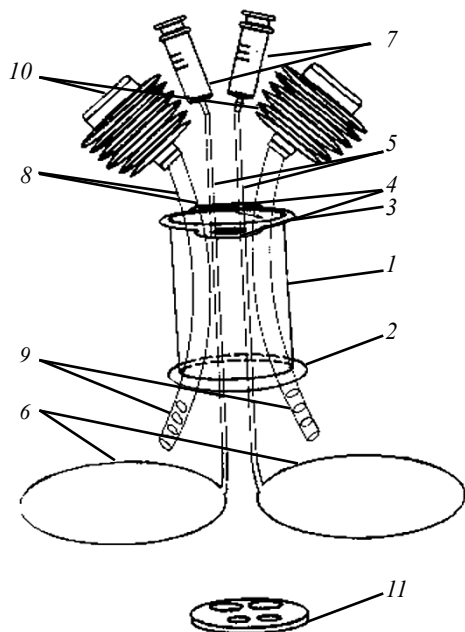


Рис. 1. Устройство для лапароскопического дренирования сальниковой сумки при панкреонекрозе:

1 — устройство из медицинского силикона, 2, 3 — нижний и верхний край, 4 — отверстия для фиксации к коже, 5 — силиконовые трубки, подсоединенные к шприцам (7) и баллонам (6); 8 — силиконовые дренажи с дополнительными отверстиями (9), подсоединенные к устройству дренирования ран типа Редон (10); 11 — силиконовая крышка с отверстиями для трубок соответствующего диаметра

Fig. 1. Device for laparoscopic drainage of the omental bag in pancreatic necrosis;

(1 — device made of medical silicone, 2, 3 — lower and upper edges, 4 — holes for fixation to the skin, 5 — silicone tubes connected to syringes (7) and balloons (6); 8 — silicone drains with additional holes (9) connected to a Redon type wound drainage device (10); 11 — silicone cover with holes for tubes of the appropriate diameter

к двум шприцам. Ежедневно во время перевязки баллоны раздували и сдували при помощи шприца, проводили проточный лаваж раствором антисептика. Через 7–9 сут проводили оментобурсоскопию, при отсутствии признаков воспалительного процесса извлекали устройство, накладывали швы на раны. Для выполнения этапной некрсеквестрэктомии из сальниковой сумки удаляли дренажные трубки и баллоны. Вводили эндоскоп, под контролем зрения удаляли секвестры, осуществляли гемостаз. По окончании операции устанавливали стерильные баллоны и дренажные трубки.

Результаты лечения. Чрескожное дренирование брюшной полости и сальниковой сумки под ультразвуковым наведением было выполнено 27 пациентам с отечным панкреатитом и 16 с мелкоочаговым стерильным панкреонекрозом и ферментативным перитонитом. В результате проведенного лечения у 2 пациентов развился парапанкреатический инфильтрат, который купировался после проведенного консервативного лечения. Средний койко-день в группе составил 12 ± 3 дня.

Диагностическую лапароскопию с дренированием брюшной полости и новокаиновой блокадой парахоледохеальной и круглой связки печени применили у 49 больных. Из них 32 больных (24 с отечным панкреатитом и 8 с мелкоочаговым панкреонекрозом) после проведенного консервативного лечения были выписаны в удовлетворительном состоянии, средний койко-день составил 10 ± 4 дня. Парапанкреатический инфильтрат развился у 5 больных, псевдокиста до 5 см в диаметре, не потребовавшая хирургического вмешательства, у 4. У 8 пациентов с крупноочаговым панкреонекрозом, несмотря на проводимую терапию, развился инфицированный панкреонекроз с признаками септической секвестрации, потребовавший выполнения лапаротомии, некрсеквестрэктомии, дренирования брюшной полости и забрюшинной клетчатки. В процессе операции с целью предотвращения облитерации сальниковой сумки мы применяли предложенный нами ранее способ (патент РФ №2257920). Этапные некрсеквестрэктомии проведены 5 пациентам. У остальных трех больных гнойные очаги дренировались посредством чрескожного дренирования крупнокалиберными дренажами под ультразвуковым наведением с последующими чресфистульными санациями. Двое больных умерло от полиорганной недостаточности, развившейся на фоне гнойно-септических осложнений.

Предложенный нами эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки (Евразийский патент № 025548, 2017) мы применили у 12 больных с крупноочаговым стерильным панкреонекрозом с признаками его тяжелого течения (более 8 баллов по шкале APACHE II) и наличии геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике при диагностической и санационной лапароскопии. Использование предложенного нами устройства предупреждает фрагментирование сальниковой сумки, препятствует ее облитерации, облегчает доступ к поджелудочной же-

лезе и парапанкреатической клетчатке, что позволяет выполнять этапные некрсеквестрэктомии с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией. Во всех 12 случаях операции были выполнены без конверсии в намеченном объеме. Продолжительность операций составила $44,4 \pm 21,3$ мин. У 3 пациентов после проведенной оментобурсоскопии была отмечена положительная динамика, устройство удалено, и в дальнейшем проводилась консервативная терапия. У 6 пациентов выполнялись этапные некрсеквестрэктомии посредством оментобурсоскопии. Течение панкреонекроза в послеоперационном периоде у 5 больных осложнилось развитием абсцессов, образовавшихся на 2–3-й неделе заболевания, что потребовало дополнительного выполнения чрескожного дренирования под ультразвуковым наведением, у 3 из них 2 раза, у 1 — 3. Случаев летальных исходов не было. Средняя продолжительность лечения в основной группе составила $34,4 \pm 3,2$ койко-дня.

Лапаротомия, абдоминализация поджелудочной железы, некрэктомия, оментобурсостомия и дренирование гнойных очагов брюшной полости и забрюшинной клетчатки была выполнена 10 больным с крупноочаговым инфицированным субтотально-тотальным панкреонекрозом и гнойным перитонитом. У 4 пациентов с целью дренирования гнойных осложнений применялось чрескожное дренирование крупнокалиберными дренажами под ультразвуковым наведением с последующими чресфистульными санациями, у 6 — этапные некрсеквестрэктомии с дренированием флегмоны забрюшинной клетчатки. 5 больных умерло от аррозивного кровотечения (3) и сепсиса (2) на фоне полиорганной недостаточности. Летальность в этой группе больных составила 50%.

Обсуждение

Одним из наиболее дискуссионных является вопрос о лечебной тактике при панкреонекрозе с перитонеаль-

ным синдромом. Зарубежные и многие отечественные хирурги отдают предпочтение перкутаным методикам дренирования, отвергая видеолапароскопию как дополнительный риск инфицирования [3, 8, 10–12]. Сторонники видеолапароскопических способов, основываясь на результатах личного опыта, рекомендуют ее применение в определенных случаях [1, 2, 6]. Следует учитывать, что видеолапароскопические вмешательства проводятся в стерильных условиях операционной и в отношении инфицирования не более опасны, чем другие инвазивные вмешательства, в том числе и перкутанные. Однако в спорных случаях визуализация состояния органов брюшной полости является не только обоснованной, но и необходимой как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования течения и определения лечебной тактики острого панкреатита. Недостаточный объем хирургического вмешательства может привести к развитию гнойных осложнений острого панкреатита и проблемам их коррекции вследствие облитерации сальниковой сумки.

Предложенные членами рабочей группы Российского общества хирургов по острому панкреатиту в Клинических рекомендациях способы дренирования считаем правильными, поскольку рекомендованное лечение адаптировано к большинству медицинских учреждений, оказывающих соответствующую помощь больным. Важна материальная база больницы, наличие соответствующей аппаратуры, в том числе и для экстракорпоральной детоксикации, которые имеются в наличии только в областных больницах, а пациенты с острым панкреатитом являются наиболее частыми клиентами городских больниц, принимающих ургент.

Исходя из данных авторитетных литературных источников и полученных нами результатов, можно предложить алгоритм лечения перитонеального синдрома при остром панкреатите (рис. 2).

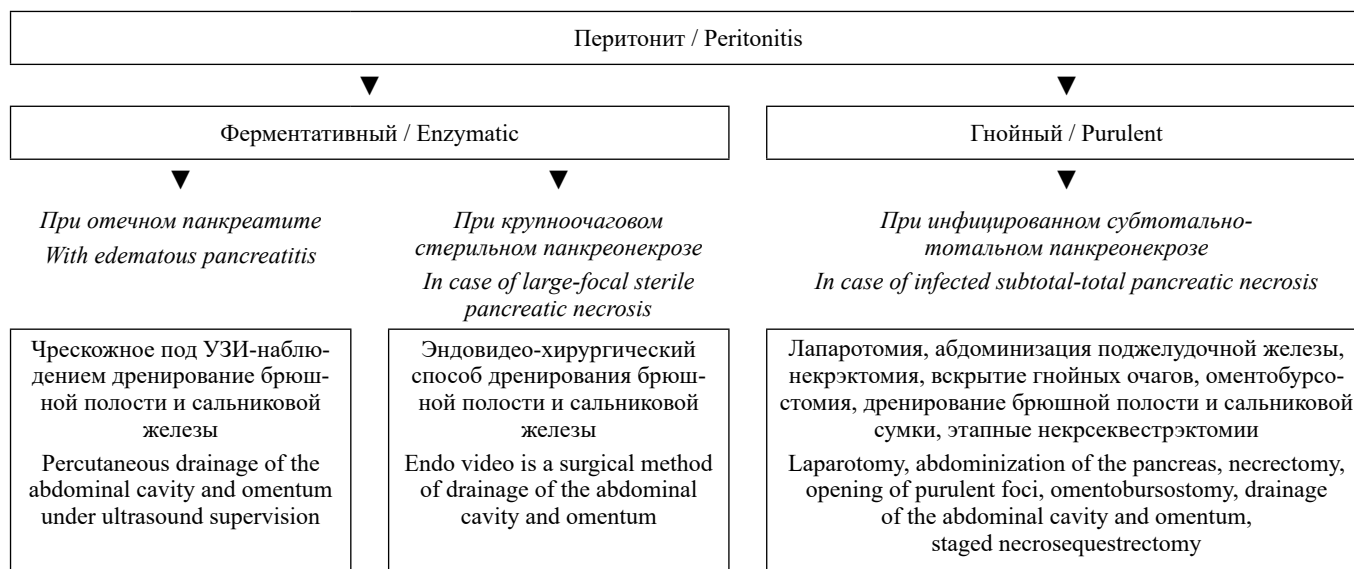


Рис. 2. Алгоритм лечения перитонеального синдрома при остром панкреатите

Fig. 2. Algorithm for the treatment of peritoneal syndrome in acute pancreatitis

Заключение

Таким образом, выбор способа хирургического лечения острого панкреатита с перитонеальным синдромом зависит от распространенности, структуры очагов некроза и характера выпота в брюшной полости.

Пациентам с отечным панкреатитом и с мелкоочаговым стерильным панкреонекрозом и ферментативным перитонитом целесообразно выполнять чрескожное дренирование брюшной полости и сальниковой сумки под ультразвуковым наведением.

При тяжелом и среднетяжелом остром алкогольно-алиментарном панкреатите с ферментативным перитонитом (более 8 баллов по шкале АРАСНЕ II), который при диагностической и санационной лапароскопии проявляется наличием геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике, руководствуясь принципом минимальной анестезиологической и хирургической агрессии, а также с целью формирования и поддержания общей полости и создания хорошего доступа к зоне поджелудочной железы, целесообразно применять эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки. Предложенный способ позволяет отсрочить выполнение лапаротомии, избежать образования абсцессов сальниковой сумки, способствует формированию и поддержанию общей полости и созданию свободного доступа к зоне деструкции.

Больным с крупноочаговым инфицированным субтотально-тотальным панкреонекрозом и гнойным перитонитом целесообразно выполнять лапаротомию, абдоминализацию поджелудочной железы, некрэктомию, оментобурсостомию и дренирование гнойных очагов, брюшной полости и забрюшинной клетчатки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревшвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Анищенко М.А., Кузнецов А.В., Шеллина Н.В. *Хирургическая помощь в Российской Федерации*. 2021;35. [Revishvili A. SH., Olovyannyj V.E., Sazhin V.P., Anishchenko M.A., Kuznecov A.V., Shelina N.V. Surgical care in the Russian Federation. 2021;35. (In Russian)].
2. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин, В.А., Апарцин К. *Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. [Zatevahin I.I., Kirienko A.I., Kubyshekin, V.A., Aparcin K. Abdominal surgery. National leadership: short edition. M., Geotar-Media. 2016. (In Russian)].
3. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Бусырев Ю.Б., Галлямов Э.Э., Какоткин В.В., Аллахвердиева А.Р. Сравнительная оценка минимально инвазивных методов лечения инфицированного панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:22–28. [Gallyamov E.A., Agapov M.A., Busyrev Yu.B., Gallyamov E.E., Kakotkin V.V., Allahverdieva A.R. Comparative evaluation of minimally invasive techniques for the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:22–28. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003122
4. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Щерба С.Н., Малышко В.В., Гнипель А.С., Голиков И.В. Хирургические решения, определяющие исход лечения инфицированного панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;8:12–18. [Bensman V.M.,

Savchenko Y.P., Shcherba S.N., Malysheko V.V., Gnipel' A.S., Golikov I.V. Surgical decisions that determine the outcome of the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;8:12–18. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2018812

5. Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И., Рубцов О.Ю., Лещанкина Н.Ю., Муратова Т.А., Умнов Л.Н. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органное повреждение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;4:21–28. [Vlasov A.P., Anashkin S.G., Vlasova T.I., Rubcov O.YU., Leshchankina N.YU., Muratova T.A., Umnov L.N. Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: trigger agents, organ damage. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;4:21–28. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202104121
6. Корымасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В., Анорьев Н.И. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;6:10–18. [Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V., Anor'ev N.I. The choice of surgical approach in the treatment of purulent complications of pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;6:10–18. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202106110
7. Федоров А.В., Эктов В.Н., Ходорковский М.А., Скорынин О.С. Варианты минимально инвазивных дренирующих вмешательств при остром панкреатите. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(2):165–173. [Fedorov A.V., Ektov V.N., Khodorovsky M.A., Skorynin O.S. Potential of Minimally Invasive Drainage Interventions for Acute Pancreatitis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2022;15(2):165–173. (In Russian)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-2-165-173
8. Винник Ю.С., Теплякова О.В., Перьянова О.В., и др. Результаты микробиологической оценки санационного эффекта газообразного озона при лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(4):290–299. [Vinnik Y.S., Teplyakova O.V., Peryanova O.V., et al. Sanitation Effect of Gaseous Ozone in the Treatment of Experimental Infected Pancreatic Necrosis: Microbiological Evaluation. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2022;15(4):290–299. (In Russian)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-4-290-299
9. Zheng Z., Ding Y.X., Qu Y.X., Cao F., Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Annals of translational medicine*. 2021;9(1):69. DOI: 10.21037/atm-20-4802
10. Heckler M., Hackert T., Hu K., Halloran C.M., Büchler M.W., Neoptolemos J.P. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbeck's archives of surgery*. 2021;406(3):521–535. DOI: 10.1007/s00423-020-01944-6
11. Xiao N.J., Cui T.T., Liu F., Li W. Current status of treatments of pancreatic and peripancreatic collections of acute pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(7):633. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i7.633
12. Husu H.L., Valkonen M.M., Leppäniemi A.K., Mentula P.J. Occurrence and Risk Factors of Infected Pancreatic Necrosis in Intensive Care Unit–Treated Patients with Necrotizing Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;25(9):2289–2298. DOI: 10.1007/s11605-021-05033-x

Поступила 01.01.2024

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторах

Самгина Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

Кочетова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5784-7067>

Information about the authors

Tatyana A. Samgina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2 of Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

Lyudmila V. Kochetova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery of Krasnoyarsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5784-7067>

Иевлев Е.Н.^{1,2}, Казакова И.А.¹

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ОТРАЖЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

²БУЗ УР «Городская клиническая больница №6» Минздрава Удмуртии, Ижевск, Россия

Метаболические нарушения, связанные с хронической болезнью почек (ХБП), могут приводить к снижению качества жизни пациента, находящегося на гемодиализе. **Цель работы.** Проанализировать связь качества жизни (КЖ) гемодиализных пациентов с клинико-лабораторными показателями. **Материал и методы.** Обследован 251 пациент с ХБП 5-й стадии. М/Ж = 108/143. Средний возраст составил $54,4 \pm 9,9$ года. Все пациенты заполняли специфический опросник КЖ KDQOL-SF™. **Результаты.** Опрашиваемых пациентов больше беспокоили симптомы: слабость, головокружение, мышечная боль ($U = 765$; $p < 0,001$), коррелировавшие с альбумином ($R = 0,5$; $p < 0,01$), кальций-фосфорным производением ($R = -0,48$; $p < 0,01$). Также беспокоили невозможность путешествовать и необходимость соблюдать диету ($U = 553$; $p < 0,001$), коррелировавшие с частотой сердечных сокращений ($R = -0,51$; $p < 0,001$) и уровнем калия ($R = -0,59$; $p < 0,001$). Обремененность ХБП имела связь с уровнем триглицеридов ($R = 0,36$; $p < 0,01$). Трудоспособность связана с возрастом ($R = -0,54$; $p < 0,001$), eKT/V ($R = 0,47$; $p < 0,01$). Показатели когнитивной функции коррелировали с уровнем артериального давления (АД) ($R = -0,51$; $p < 0,001$), пульсовым давлением ($R = -0,55$; $p < 0,001$). Сексуальные функции связаны с АД ($R = -0,64$; $p < 0,001$), уровнем кальция ($R = -0,76$; $p < 0,001$), железа ($R = -0,42$; $p < 0,01$), коэффициентом насыщения трансферина ($R = -0,51$; $p < 0,001$). Качество сна связано с кальций-фосфорным производением ($R = -0,51$; $p < 0,001$). Ощущение социальной поддержки коррелировало с содержанием магния ($R = -0,59$; $p < 0,001$), кальция ($R = -0,51$; $p < 0,001$). **Выводы.** Выявлены корреляции качества жизни с АД, альбумином и кальций-фосфорным обменом, обменом железа.

Ключевые слова: качество жизни; когнитивные функции; качество сна; сексуальная функция; гемодиализ; альбумин; сывороточное железо; кальций-фосфорный обмен.

Для цитирования: Иевлев Е.Н., Казакова И.А. Качество жизни как отражение метаболических показателей у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):427–432.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-427-432>

Для корреспонденции: Иевлев Евгений Николаевич — e-mail: inloja@mail.ru

Evgeny N. Ievlev^{1,2}, Irina A. Kazakova¹

QUALITY OF LIFE AS A REFLECTION OF METABOLIC INDICATORS IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAM HEMODIALYSIS

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Izhevsk, Russia

²City Clinical Hospital No. 6 of Healthcare of Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Metabolic disorders associated with chronic kidney disease (CKD) can lead to a decrease in the quality of life of patients on hemodialysis. **The aim** of this study is to analyze the correlation between quality of life (QOL) in patients receiving treatment with PHD and clinical and laboratory indicators. **Material and methods.** 251 patients with stage 5 CKD were included in the study. There were 108 men and 143 women. The mean age was 54.4 ± 9.9 years. All participants completed a specific quality of life questionnaire KDQOL-SF. **Results.** The interviewed patients reported more concern about symptoms such as weakness, dizziness, and muscle pain ($U = 765$, $p < 0.001$), which was correlated with albumin levels ($R = 0.5$, $p < 0.01$) and calcium-phosphorus product levels ($R = -0.48$, $p < 0.05$). They also expressed concern about the inability to travel or follow a special diet ($U = 553$, $p < 0.005$), which correlated with heart rate levels ($R = -0.51$, $P < 0.1$) and serum potassium levels ($R = -0.6$, $P < 0.1$). Additionally, the burden of CKD correlated with triglycerides ($R = 0.36$, $p = 0.01$). Work capacity is associated with age ($R = -0.54$; $p < 0.001$), eKT/V ($R = 0.47$; $p < 0.01$). Indicators of cognitive function correlate with blood pressure (BP) ($R = -0.51$, $p < 0.001$) and pulse pressure ($P = -0.55$, $p < 0.01$). Sexual functions are associated with BP ($R = -0.64$, $p < 0.05$), calcium levels ($R = 0.76$, $p > 0.80$), iron (0.42 , $p = 0.90$), transferrin saturation coefficient (0.5 , $p = 0.91$). Sleep quality correlates with calcium-phosphate production (0.3 , $p > 0.15$). The feeling of social support correlates with magnesium (0.3 , $P > 0.8$), calcium (0.2 , $P > 0.1$). **Conclusions.** Correlations between quality of life, blood pressure, albumin, and calcium phosphate metabolism, iron, were found.

Key words: quality of life; cognitive functions; sleep quality; sexual function; hemodialysis; albumin; serum iron; calcium phosphorus metabolism.

For citation: Ievlev E.N., Kazakova I.A. Quality of life as a reflection of metabolic indicators in patients undergoing programmed hemodialysis. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):427–432. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-427-432>

For correspondence: Evgenii N. Ievlev — e-mail: inloja@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.07.2023

Accepted 26.09.2023

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП) 5-й (диализной) стадии (ХБП C5), имеют низкие социально-экономические условия, высокий риск за-

болеваемости и смертности [1]. Ведение терминальной почечной недостаточности является сложной проблемой современности, так как она должна решать не только

вопросы улучшения выживаемости пациентов, но и добиваться лучшего самочувствия пациентов и улучшать качество их жизни.

На сегодняшний день гемодиализ (ГД) продолжает оставаться наиболее распространенной формой диализной терапии почти во всех странах мира, на долю которой приходится до 80–85% [2]. Специфичным инструментом для выявления изменения состояния пациента, связанного с его ощущением положения в жизни, в культурной среде, ожиданиями и заботами, является оценка качества жизни (КЖ).

У пациентов, получающих лечение программным ГД, в первую очередь используется опросник KDQOL (2002). Данный опросник представляет собой самоотчет, который включает в себя краткий опрос о состоянии здоровья в целом, ядра и шкалы, ориентированные на заболевания почек и диализ, включая обремененность заболеваниями почек, симптомы и проблемы, связанные с заболеваниями почек, а также их последствия. Метаанализ, проведенный Е.А. Brown и соавт. (2021), показал, что уровень качества жизни отличается у гемодиализных пациентов разных стран и районов. В Японии более высокие значения физических компонентов шкал опросника КЖ, в США — ментальных компонентов и низкие в шкалах «Обремененность ХБП» и «Трудоспособность» [3].

В доступной литературе имеются неоднозначные данные о связях клинко-лабораторных показателей со шкалами КЖ у пациентов с ХБП С5. Существует недостаток работ относительно связи между шкалами КЖ и показателями обмена железа, кальций-фосфорным обменом, уровнем магния и альбумина у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Целью исследования явилось проведение анализа специфических шкал качества жизни пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе, с определением связей с клинко-лабораторными показателями.

Материал и методы

Проведено наблюдательное одномоментное выборочное рандомизированное исследование 251 пациента с установленным диагнозом ХБП С5 (43% — мужчины, 57 % — женщины), получавших процедуру программного ГД в гемодиализном отделении БУЗ ГКБ № 6 МЗ УР, диализном центре ООО «Фрезениус Нефрокеа» филиала в Ижевске, отделении диализа ООО «Медицинские сервисные решения». Средний возраст составил $54,4 \pm 9,9$ года (от 21 до 84 лет). Длительность диализной терапии составила $5,5 \pm 4,2$ года (от 1 до 28 лет). Программный ГД выполнялся по 4–4,5 ч 3 раза в неделю с применением полисульфоновых диализаторов. Во время ГД использовался только бикарбонатный диализирующий раствор. У всех пациентов достигалась приемлемая доза ГД в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями — eKT/V составила $1,56 \pm 0,19$ (табл. 1).

Критерии включения в исследование: наличие терминальной стадии ХБП, получение регулярной процедуры ГД (3 раза в неделю) более 1 года, индекс Kt/V более 1,4,

Таблица 1. Характеристика пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

Table 1. Characteristics of patients receiving treatment with program hemodialysis (PHD)

| Параметр Indicator | N = 251 |
|--|------------------------|
| Междиализная прибавка в весе, г Interdialysis weight gain, g | $2041,9 \pm 828,7$ |
| Систолическое АД до процедуры ГД, мм. рт. ст. Systolic blood pressure before HD, mm Hg | $137,5 [126,3; 148,1]$ |
| Дистолическое АД до процедуры ГД, мм. рт. ст. Diastolic blood pressure before HD, mmHg | $79,0 \pm 7,5$ |
| Систолическое АД после процедуры ГД, мм. рт. ст. Systolic blood pressure after HD, mm Hg | $133,3 [122,5; 144,2]$ |
| Диастолическое АД после процедуры гемодиализа, мм. рт. ст. Diastolic blood pressure after HD, mm Hg | $77,4 \pm 6,8$ |
| ЧСС до процедуры ГД, уд. в мин. HR before HD, beats per minute | $70,6 [66,2; 92]$ |
| ЧСС после процедуры ГД, уд. в мин. HR after HD, beats per minute | $68 [60; 75]$ |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{liter}$ | $3,63 [3,29; 4,06]$ |
| Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l | $111 [103; 121]$ |
| СОЭ, мм/ч ESR, mm/h | $34,5 \pm 19,2$ |
| С-реактивный белок C-reactive protein | $12 \pm 10,9$ |
| Мочевина до гемодиализа, ммоль/л Total urea before HD, mmol/l | $19,3 \pm 4,9$ |
| Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l | $760,1 \pm 204,7$ |
| Общий белок, г/л Total protein, g/l | $70,9 \pm 5,6$ |
| Альбумин крови, г/л Blood albumin, g/l | $41,1 \pm 3,2$ |
| Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l | $5,8 \pm 1,1$ |
| Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l | $139,4 \pm 2,9$ |
| Кальций ионизированный, мкмоль/л Ionized calcium, mcmol/l | $1,38 \pm 0,31$ |
| Кальций, мкмоль/л Calcium, mcmol/l | $2,23 [2,07; 2,39]$ |
| Фосфор, мкмоль/л Phosphorus, mcmol/l | $1,76 \pm 0,4$ |
| Кальций-фосфорное произведение Calcium phosphorus product | $3,88 \pm 1,1$ |
| Магний, мкмоль/л Magnesium, mcmol/l | $0,96 \pm 0,13$ |
| Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l | $4,89 \pm 0,9$ |
| Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l | $2,22 \pm 0,99$ |
| Сывороточное железо Serum iron concentration | $12,2 \pm 3,8$ |
| ОЖСС TIBC | $42,3 \pm 8,1$ |
| КНТ TSAT | $26,8 [20,9; 33,7]$ |
| Трансферрин Transferrin | $1,9 [1,65; 2,13]$ |
| Ферритин Ferritin | $211 [136; 427]$ |

Примечание: ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТ — коэффициент насыщения трансферрина; ГД — гемодиализ, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: TIBC — total iron binding capacity; TSAT — transferrin saturation coefficient; HD — hemodialysis; HR — heart rate.

наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании

Критерии исключения: онкологические заболевания, экстремальные состояния (кома, инфаркт миокарда, инсульт), перенесенные менее чем за 3 мес. до начала исследования, острые воспалительные заболевания, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, отказ пациента от исследования.

Работа проведена на основе информированного согласия пациентов в соответствии с международными этическими требованиями (Женева, 1993). Перед началом исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России № 584 от 27.02.2018.

Пациентам было предложено самостоятельно или при помощи медицинского персонала заполнить специфический опросник Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), русифицированный и валидизированный в 2006 г. [1, 2], состоящий из 8 общих, 8 специфических шкал и 4 дополнительных. Данная версия состоит из 36 пунктов SF-36 и 11 пунктов специфических шкал, предназначенных для определения влияния заболевания почек, включая следующие: симптомы/проблемы (12 вопросов) влияние заболеваний почек на повседневную жизнь (8 вопросов), обремененность ХБП (4 вопроса), трудоспособность (2 вопроса), когнитивные функции (3 вопроса), качество социального взаимодействия (3 вопроса), сексуальная функция (2 вопроса), качество сна (4 вопроса). Также опросник включает дополнительные шкалы, такие как ощущение социальной поддержки (2 вопроса), ощущение поддержки диализным персоналом (2 вопроса) и удовлетворенность пациентов медицинской помощью (1 вопрос). Каждая из шкал оценивается путем преобразования ответов в баллы от 0 до 100 и усреднения элементов в каждой по шкале. Наиболее высокий балл указывает на лучший показатель качества жизни.

Наше исследование было сосредоточено только на шести из 11 шкал, включающих специфические и дополнительные шкалы, так как они были наиболее релевантны симптомам, специфичным для заболевания почек и лечения гемодиализом (табл. 2).

Пациентам было проведено общеклинические и специальные методы исследования: гемограмма, определение биохимических показателей — мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , P^+ , сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина (КНТ), трансферрина, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС). Всем пациентам проводилось офисное измерение артериального давления (АД) до-, во время и после процедуры ГД по методу Н.С. Короткова. С полученными параметрами в последующем проводился корреляционный анализ.

Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методиками вариационной статистики с использованием прикладных программ BioStat (Primer of Biostatistics, Практика, г. Москва, 2022, версия 7.6.5) и Microsoft Excel 2010 (США).

Таблица 2. Показатели специфических и дополнительных шкал качества жизни пациентов с ХБП С5 стадией
Table 2. Indicators of specific and additional quality of life scales for patients with CKD stage C5

| Шкалы опросника KDQOL-SF™ Scales of the KDQOL-SF™ questionnaire | N = 251 |
|---|-------------------|
| Симптомы/проблемы Symptoms/problems | 66,7 [56,3; 79,7] |
| Влияние заболевания почек The effect of kidney disease | 59,4 [43,7; 73,4] |
| Обремененность ХБП Burdenness of CKD | 33,9 ± 21,6 |
| Трудоспособность Working ability | 22,0 ± 28,4 |
| Когнитивные функции Cognitive functions | 74,0 ± 13,2 |
| Качество социального взаимодействия Social interaction quality | 78,5 ± 13,8 |
| Сексуальные функции Sexual functions | 72,5 ± 28,4 |
| Качество сна Sleep quality | 56,2 [46,2; 71,3] |
| Ощущение социальной поддержки Feeling of social support | 76,1 ± 19,3 |
| Поддержка диализного персонала Support for dialysis staff | 76,0 ± 16,3 |
| Общее восприятие здоровья General perception of health | 53,8 ± 13,3 |
| Удовлетворенность медицинской помощью Satisfaction with medical care | 76,5 ± 19,4 |

Для проверки нормальности распределения полученных значений применялся критерий Колмогорова–Смирнова. В случае параметрического распределения признака данные описывали в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение). В случае непараметрического распределения признака данные описывали в виде Me [25%; 75%] (Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Корреляционные отношения оценивались с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Установлено, что пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, больше беспокоили следующие симптомы: слабость, головокружение, мышечная боль и ощущение себя как «выжатый лимон» ($U = 765$; $p < 0,001$), по сравнению с жалобами на боль в груди, тошноту или расстройство желудка. Шкала «Симптомы/проблемы» имела связь с уровнем СОЭ ($R = -0,57$, $p < 0,01$), альбумина ($R = 0,5$; $p < 0,01$), кальций-фосфорным произведением ($R = -0,48$; $p < 0,01$).

При оценке влияния заболевания почек на повседневную жизнь пациенты отмечали наибольшее беспокойство о невозможности путешествовать и необходимости соблюдать диету ($U = 553$; $p < 0,001$) при сравнении с беспокойством о влиянии болезни на внешность и на половую жизнь. Нами установлено, что шкала «Влияние заболевания почек» имела корреляцию с частотой сердечных сокращений после процедуры гемодиализа ($R = -0,51$; $p < 0,001$) и уровнем калия ($R = -0,59$;

$p < 0,001$). 223 (88,8%) опрошенных отмечали, что заболевание почек мешает им жить полноценной жизнью, зачастую отнимая у них слишком много времени, расстраивая их при конкретном проявлении заболевания ($\chi^2 = 299,8$, $p < 0,001$). В то же время 138 (55%) респондентов отмечали в какой-то степени, что стали обузой для своей семьи. Обремененность ХБП имела связь с уровнем триглицеридов ($R = 0,36$; $p < 0,01$), ОЖСС ($R = 0,36$; $p < 0,01$).

Состояние здоровья 135 (53,8%) респондентов не позволяло им работать. Трудоспособность пациента была связана с возрастом ($R = -0,54$; $p < 0,001$), индексом eKT/V ($R = 0,47$; $p < 0,01$), СОЭ ($R = -0,48$; $p < 0,01$).

Шкала когнитивной функции имела связь с уровнем систолического АД до процедуры гемодиализа ($R = -0,51$; $p < 0,001$), с пульсовым давлением ($R = -0,55$; $p < 0,001$), СОЭ ($R = -0,56$; $p < 0,001$). Пациенты отмечали, что им было трудно сосредоточиться, часто были ситуации, ставящие их в тупик, они медленно реагировали на слова или действия. Шкала «Качество социального взаимодействия», где оценивалось общение и взаимоотношения с окружающими, коррелировала с уровнем магния в крови ($R = -0,44$; $p < 0,01$).

У 121 (48,2%) респондента отсутствовала интимная жизнь в последние месяцы. У 55 (42,3%) пациентов, имевших близость, выявлено снижение удовольствия от интимной близости, 34 (26,2%) испытывали проблемы в сексуальном возбуждении. Шкала сексуальной функции коррелировала с уровнем диастолического АД до процедуры ГД ($R = -0,64$; $p < 0,001$), с ионизированным кальцием ($R = -0,76$; $p < 0,001$), общим кальцием ($R = -0,76$; $p < 0,001$), сывороточным железом ($R = -0,42$; $p < 0,01$), коэффициентом насыщения трансферина ($R = -0,51$; $p < 0,001$), ферритином ($R = -0,46$; $p < 0,01$).

Очень хорошее качество сна наблюдалось только у 4 (1,6%) пациентов. Остальные респонденты имели недостаточный сон и сонливость в течение дня ($p < 0,001$). Шкала качества сна была связана с кальций-фосфорным соотношением ($R = -0,51$; $p < 0,001$).

131 (52,2%) пациента на ГД беспокоило малое количество времени, которое они могли проводить с семьей или друзьями, в то же время 95 (37,8%) отмечали неудовлетворение той поддержкой, которую получали от семьи и друзей. Шкала «Ощущение социальной поддержки» коррелировала с уровнем магния ($R = -0,59$; $p < 0,001$), креатинина ($R = -0,53$; $p < 0,001$), ионизированным кальцием ($R = -0,51$; $p < 0,001$).

Результаты исследования показали, что диализный персонал настраивал быть абсолютно независимыми только 82 (32,7%) и помогал преодолевать трудности, связанные с заболеванием почек 146 (58,2%) пациентам. Дружелюбие и интерес к личности со стороны персонала отметили 226 (90%) пациентов. Данная шкала не коррелировала с оцениваемыми лабораторными показателями.

Свое состояние здоровья как наилучшее оценили 2 (0,8%) пациента, в то же время 10 (4%) отметили, что «лучше было бы умереть» ($p < 0,001$). Общее вос-

приятие здоровья коррелировало с возрастом ($R = -0,51$; $p < 0,001$), из уровнем СОЭ ($R = -0,73$; $p < 0,001$), СРБ ($R = -0,59$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Распространенность ХБП С5 ежегодно увеличивается. По подсчетам, к 2030 г. использование программного гемодиализа во всем мире увеличится более чем вдвое и необходимость в ГД будут испытывать 5,4 млн человек [4, 5]. В то же время ведение пациентов на диализе часто фокусируется на качестве проведения заместительной почечной терапии для улучшения клинических исходов и удаления избытка жидкости, при этом не учитывается КЖ пациента. Исследователи из Бразилии показали, что уровень КЖ связан с повторяющимися инфекциями, наличием боли, анемией и слабостью после сеанса диализа, что способствует к низкой приверженности к лечению и выживанию [6].

В нашем исследовании было показано, что пациенты, получающие лечение программным ГД, больше страдали чувством слабости и усталости. Данные симптомы коррелировали уровнем альбумина и кальций-фосфорным произведением. Высокая распространенность данных жалоб подтверждается метаанализом [7], где также установлено, что применение трансплантации как метода лечения уменьшало симптомы усталости, депрессии, зуда, сухости во рту, улучшало показатели сна.

Нарушение питания как по составу пищи, так и пере-едание, недоедание крайне распространено у пациентов с ХБП С5. [8] Данные расстройства ведут к нарушению гомеостаза и к снижению выживаемости пациентов. В нашем исследовании у большинства пациентов вызывало беспокойство обязательность соблюдения диеты, что приводит к необходимости создания не только психотерапевтических школ для гемодиализных пациентов, но и школ по диете. При обучении необходимо освещать вопросы питания при ХБП и учить пациентов готовить самостоятельно диетические блюда с учетом их финансовых возможностей.

Корейское и палестинское исследования [9, 10] показали необходимость учитывать факт, что на уровень КЖ влияют условия проживания, уровень образования, пол, ежемесячный доход. Наличие постоянных психических и физических ограничений может приводить к стрессу повышением активности симпатической нервной системы и выработкой катехоламинов. Этим можно объяснить полученную нами обратную связь шкалы «Влияния заболевания почек» с ЧСС.

Распространенность гипертриглицеридемии на 5-й стадии ХБП достигает 89%, что, возможно, носит адаптивный характер [11]. В нашем исследовании было показано, что чем выше уровень триглицеридов, тем выше показатель шкалы «Обремененность ХБП».

Больше половины пациентов отметили, что состояние их здоровья не позволяет им работать. Мы получили прямую связь трудоспособности с показателем эффективности гемодиализа eKT/V и обратную — с СОЭ и возрастом.

У пациентов с ХБП часто наблюдаются когнитивные нарушения, связанные с более высокой, чем в общей популяции, частотой сосудистых поражений головного мозга и болезни Альцгеймера [12]. Ухудшение может повлиять на одну из следующих шести когнитивных областей: комплексное внимание, исполнительную функцию, обучение и память, речь, перцептивную моторику и социальное познание. Ранее проведенные исследования показали связь когнитивных функций с воспалительными маркерами и нарушением питания, и противоречивыми были данные по уровню АД [13, 14]. Нами установлена обратная связь уровня систолического АД, пульсового давления и СОЭ с когнитивными функциями. Выявление когнитивных нарушений у пациентов с ХБП может помочь выявить потенциально обратимые причины деменции, вовремя модифицировать фармакотерапию, в том числе артериальной гипертензии.

Интересен тот факт, что по нашим данным уровень общения и взаимоотношения с окружающими, а также шкала «Ощущение социальной поддержки» отрицательно коррелировали с уровнем магния в крови, что свидетельствует о возможном негативном влиянии повышенного содержания магния. Ранее было показана высокая распространенность и негативные последствия гипермагниемии у диализных пациентов [15]. Но в последнее время все больше встречаются работы, освещающие пагубность гипомагнемии [16]. Изменения концентрации магния в сыворотке крови зависят от питания пациентов [17].

При анализе шкалы «Сексуальная функция» выявлена высокая распространенность дисфункции (до 75% мужчин и 30–80% женщин), что подтверждается данными метаанализа [18]. Нами была установлена отрицательная связь с уровнем диастолического АД до ГД, уровнем кальция, сывороточным железом, КНТ, ферритином. В имеющихся работах показаны противоречивые данные влияния обмена железа на сексуальную функцию, установлено, что сексуальную функцию ухудшает как сама анемия, так и применение препаратов железа [19]. Более высокий уровень кальция может способствовать дисфункции гладкомышечных клеток и кальцификации сосудов, что опосредованно приводит к сексуальным нарушениям.

Практически все пациенты, включенные в исследование, имели нарушения сна. Высокая распространенность инсомнии показана и в других исследованиях [20]. Следует отметить, что нарушения сна часто связаны с ранними признаками деменции и могут рассматриваться как предупреждающие признаки ухудшения когнитивных функций [21]. В нашем исследовании выявлена обратная связь кальций-фосфорного произведения и качества сна, что ранее подтверждено китайскими авторами [22]. Выявлен низкий показатель оценки обучения диализным персоналом независимости пациента и в помощи преодолевать трудности, что требует введения дополнительных семинаров для медицинских работников.

Заключение

Таким образом, пациентов, получающих лечение программным ГД, преимущественно беспокоили слабость,

головокружения, мышечные боли и необходимость соблюдать диету. Выявлены корреляции шкал КЖ с метаболическими показателями: симптомы/проблемы — с альбумином и кальций-фосфорным произведением, трудоспособность — с эффективностью диализа, когнитивные функции — с параметрами артериального давления, качество социального взаимодействия и ощущение социальной поддержки — с уровнем магния, сексуальная функция — с кальцием и обменом железа, качество сна — с кальций-фосфорным произведением. Непрерывная оценка КЖ пациентов с ХБП С5 с использованием KDQOL-SF™ наряду с клинико-лабораторными параметрами позволит своевременно проводить мероприятия по коррекции тактики ведения. Поэтому необходимо включить оценку качества жизни в протоколы оказания медицинской помощи пациентам, находящимся на программном гемодиализе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chuasuwan A., Pooripussarakul S., Thakkestian A., Ingsathit A., Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):191. DOI: 10.1186/s12955-020-01449-2
2. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y., Bhawe N., Bragg-Gresham J. US renal data system 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 71.3 (2018):A7.
3. Brown E.A., Zhao J., McCullough K., Fuller D.S., Figueiredo A.E., Bieber B. et al. PDOPPS patient support working group. burden of kidney disease, health-related quality of life, and employment among patients receiving peritoneal dialysis and in-center hemodialysis: findings from the DOPPS Program. *Am. J. Kidney Dis*. 2021;78(4):489–500.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.327
4. Lee H.J., Son Y.J. Prevalence and associated factors of frailty and mortality in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(7):3471. DOI: 10.3390/ijerph18073471
5. Thurlow J.S., Joshi M., Yan G., Norris K.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Nee R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am. J. Nephrol*. 2021;52(2):98–107. DOI: 10.1159/000514550
6. Alencar S.B.V., de Lima F.M., Dias L.D.A., Dias V.D.A., Lessa A.C., Bezerra J.M., Apolinário J.F., de Petribu K.C. Depression and quality of life in older adults on hemodialysis. *Braz. J. Psychiatry*. 2020;42(2):195–200. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0345
7. Fletcher B.R., Damery S., Aiyegbusi O.L., Anderson N., Calvert M., Cockwell P. et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2022;19(4):e1003954. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003954
8. Karava V., Dotis J., Kondou A., Printza N. Malnutrition patterns in children with chronic kidney disease. *Life (Basel)*. 2023;13(3):713. DOI: 10.3390/life13030713. Persaud-Sharma D., Saha S, Trippensee AW. Refeeding Syndrome. 2022 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
9. A Lim K., Hee Lee J. Factors affecting quality of life in patients receiving hemodialysis. *Iran J. Public Health*. 2022;51(2):355–363. DOI: 10.18502/ijph.v51i2.8688
10. Naseef H.H., Haj Ali N., Arafat A., Khraishi S., AbuKhalil A.D., Al-Shami N. et al. Quality of life of palestinian patients on hemodialysis: cross-sectional observational study. *Scientific World Journal*. 2023;2023:4898202. DOI: 10.1155/2023/4898202
11. Mondal E., Khan M.M., Hossain M.I., Moshwan M.M., Saha R., Das S.N., Moniruzzaman M. The pattern of lipid profile in patients with chronic kidney disease. *Mymensingh Med. J*. 2021;30(1):48–55.

12. McAdams-DeMarco M.A., Daubresse M., Bae S., Gross A.L., Carlson M.C., Segev D.L. Dementia, Alzheimer's disease, and mortality after hemodialysis initiation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13(9):1339–1347. DOI: 10.2215/CJN.10150917
13. Pépin M., Ferreira A.C., Arici M., Bachman M., Barbieri M., Bumblyte I.A. et al. CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021;37(2):ii23–ii32. DOI: 10.1093/ndt/gfab262. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(8):1589
14. Yang Y., Da J., Li Q., Long Y., Yuan J., Zha Y. The impact of malnutrition, inflammation on cognitive impairment in hemodialysis patients: a multicenter study. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(12):711–721. DOI: 10.1159/000527453
15. Nishikawa M., Shimada N., Kanzaki M., Ikegami T., Fukuoka T., Fukushima M., Asano K. The characteristics of patients with hypermagnesemia who underwent emergency hemodialysis. *Acute Med. Surg.* 2018;5(3):222–229. DOI: 10.1002/ams2.334
16. Sakaguchi Y. The emerging role of magnesium in CKD. *Clin. Exp. Nephrol.* 2022;26(5):379–384. DOI: 10.1007/s10157-022-02182-4
17. Han Z., Zhou L., Liu R., Feng L. The effect of hemodialysis on serum magnesium concentration in hemodialysis patients. *Ann. Palliat. Med.* 2020;9(3):1134–1143. DOI: 10.21037/apm-20-992
18. Chou J., Kiebalo T., Jagiello P., Pawlaczyk K. Multifaceted Sexual Dysfunction in Dialyzing Men and Women: Pathophysiology, Diagnostics, and Therapeutics. *Life (Basel).* 2021;11(4):311. DOI: 10.3390/life11040311
19. Tekkarmaz N., Tunel M., Ozer C. Dialysis modality and sexual dysfunction in male patients. *Andrologia.* 2020;52(10):e13735. DOI: 10.1111/and.13735
20. Al Naamani Z., Gormley K., Noble H., Santin O., Al Maqbali M. Fatigue, anxiety, depression and sleep quality in patients undergoing haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):157. DOI: 10.1186/s12882-021-02349-3
21. Viggiano D., Wagner C.A., Martino G., Nedergaard M., Zoccali C., Unwin R., Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(8):452–469. DOI: 10.1038/s41581-020-0266-9
22. Wang Y., Zhu J., Cao J., Zheng D., Wang L. Remote diagnosis system of uremia complicated with sleep disorder and effectiveness of nursing intervention. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2021;2021:4649139. DOI: 10.1155/2021/4649139

Поступила 12.07.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Иевлев Евгений Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>

Казакова Ирина Александровна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>

Information about the authors

Evgeny N. Ievlev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases with courses of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment, and Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>

Irina A. Kazakova — MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases with courses of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment, and Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>

Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Быкова А.П.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

До настоящего времени отсутствует единое мнение о влиянии полиморфизма компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на течение новой коронавирусной инфекции и возможной роли в возникновении постковидного синдрома. **Цель:** изучить значение перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью. **Материал и методы.** Проведено клиническое обследование 116 пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии с неконтролируемой артериальной гипертензией. Из них 96 пациентов перенесли COVID-19 легкой и среднетяжелой формы: 51 человек до 12 нед. после перенесенного COVID-19 и 45 человек после 12 нед. **Результаты.** У пациентов в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 выявлены более высокие показатели систолического артериального давления (АД) ($p_{1-2} = 0,03659$; $p_{1-3} \leq 0,00001$), чем в группе с постковидным синдромом. Не выявлена связь полиморфизма генов AGT: 704 T > C, AGT: 521 C > T, AGTR1: 1166 A > C, AGTR2: 1675 G > A, CYP11B2: -344 C > T с полом, индексом массы тела и перенесенным COVID-19. В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 носительство гомозиготного генотипа TT гена AGT 704T > C, rs699 встречалось реже ($p = 0,005$), чем в контрольной группе. **Заключение.** Определено влияние перенесенного COVID-19 на повышение систолического АД у пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии. Определена связь дестабилизации АД с индексом массы тела после COVID-19. В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 имелась ассоциация повышения АД с аллелем C полиморфизма гена AGT (T704C).

Ключевые слова: постковидный синдром; артериальная гипертензия; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; полиморфизм генов; генотип AGT 704.

Для цитирования: Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., А.П. Быкова. Клиническое значение перенесенного COVID-19 с учетом полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью. Клиническая медицина. 2024;102(5–6):433–440. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-433-440>

Для корреспонденции: Рябова Анна Юрьевна — e-mail: anna917@bk.ru

Anna Yu. Ryabova, Tatiana N. Guzenko, Anna P. Bykova

CLINICAL SIGNIFICANCE OF POST-COVID-19 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, TAKING INTO ACCOUNT THE POLYMORPHISM OF GENES ENCODING COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

To date, there has been no consensus on the impact of polymorphism of components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) on the course of a new coronavirus infection or a possible role in post-COVID syndrome. **The objective** is to study the significance of COVID-19 and gene polymorphism encoding components of renin angiotensin system in patients with hypertension. **Materials and methods:** A clinical examination was conducted on 116 stage 2 hypertensive patients with uncontrolled hypertension. Of these, 96 underwent mild or moderate COVID-19, 51 before 12 weeks and 45 after 12. **Results.** Patients in the ongoing symptomatic phase of COVID-19 had higher systolic blood pressure than those with post COVID syndrome ($p_{1-2} = 0.03659$, $p_{1-3} \leq 0.00001$). The association of polymorphisms of genes AGT:704T>C, AGT521C>T, AGTR1:1166A>C, AGTR2:1675G>A, CYP11B2:-344C>T with gender, BMI and COVID-19 transmission has not been identified. In the symptomatic phase of COVID-19, carriage of the TT genotype for the AGT704 gene was less frequent ($p=0.005$) compared to the control group. **Conclusions.** The effect of COVID on an increase in blood pressure in stage 2 hypertensive patients was determined. An association between blood pressure instability and BMI after COVID was established. During the symptomatic COVID phase, there was an association between increased blood pressure and the C allele of AGT gene polymorphisms (T704).

Key words: post-COVID syndrome; hypertension; renin-angiotensin system; gene polymorphisms; AGT genotype.

For citation: Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Bykova A.P. Clinical significance of post-COVID-19 in patients with hypertension, taking into account the polymorphism of genes encoding components of the renin-angiotensin system. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6): 433–440. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-433-440>

For correspondence: Anna Y. Ryabova — e-mail: anna917@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.02.2024

Accepted 20.02.2024

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), включая ангиотензинпревращающий фермент I (ACEI), ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2),

ангиотензиноген (AGT) и рецептор ангиотензина II типа 1 (AGTR1), были идентифицированы как ключевые факторы SARS-CoV-2 [1]. Согласно ряду исследований,

изучающих полиморфизм генов РААС при COVID-19, выявлено влияние отдельных мутаций на восприимчивость и тяжесть заболевания [2–4]. Имеются исследования, не подтверждающие их прогностической значимости при COVID-19 [5, 6]. Таким образом, до настоящего времени отсутствует единое мнение о влиянии полиморфизма компонентов РААС на течение новой коронавирусной инфекции [7, 8]. Участие РААС в патогенезе COVID-19 и артериальной гипертензии (АГ) предполагает наибольшую уязвимость этой категории пациентов [9, 10]. Анализ результатов международного реестра HOPE выявил повышение уровня внутрибольничных осложнений и смертности при сопутствующей АГ [11].

До 10% пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, имеет «пост-COVID-синдром» [11, 12]. Пожилой возраст, женский пол и наличие ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно идентифицировались как возможные факторы риска развития постковидного синдрома [13, 14]. Повышение жесткости периферических артерий после перенесенного COVID-19, сохраняющееся не менее 12 мес., выявлено у ранее здоровых пациентов [15]. У пациентов с гипертонической болезнью возникновение неконтролируемой АГ признано частым проявлением постковидного синдрома [17–19].

Имеется немного работ, анализирующих влияние полиморфизмов генов, кодирующих компоненты РААС, на возникновение постковидного синдрома, и данные их противоречивы [7, 20–22]. Требуется дальнейшие исследования для уточнения роли генетических полиморфизмов в развитии постковидного синдрома [7, 20].

Цель: изучить значение перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью.

Материал и методы

Проведено клиническое обследование 116 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение ГУЗ СО «ГКБ № 8» по поводу неконтролируемой АГ. Из них 96 обследованных имели подтвержденный COVID-19 легкой и среднетяжелой формы сроком более 4 недель до поступления, по поводу которого ле-

чились амбулаторно. Поражение легких при COVID-19 было диагностировано у 5 (11%) пациентов. Обследование проводилось с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения: пациенты в возрасте 44–60 лет с гипертонической болезнью (ГБ) 2-й стадии с подтвержденным перенесенным COVID-19 легкой и среднетяжелой формы на амбулаторном этапе более 4 нед. до обследования. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, неоплазии, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 20 пациентов с неконтролируемой АГ 2-й стадии, не болевшие COVID-19.

С учетом времени, прошедшего после перенесенного COVID-19, пациенты были разделены на две группы: до 12 нед. и после этого срока (табл. 1).

Всем пациентам о проведено комплексное обследование, которое включало клинический осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование крови (липидный профиль, печеночные трансаминазы, общий билирубин, мочевины, креатинин, мочевая кислота, калий, глюкоза), ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) (выполнялась на 2–4-е сутки нахождения в стационаре). При клиническом осмотре оценивались жалобы и результаты физического осмотра. При ЭхоКГ определяли систолическое давление в легочной артерии, структурно-функциональные показатели левого желудочка. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере HITACHI ALOKA Alpha 7 (Япония).

Исследование полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиногена (AGT: 704 T > C, AGT: 521 C > T), рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGTR 1: 1166 A > C), рецептора 2-го типа ангиотензина II (AGTR 2: 1675 G > A), альдостеронсинтазы (CYP11B 2: –344 C > T), выполнено с использованием амплификатора PNC-2 (Techne, Великобритания).

Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 8 мг/сут или эналаприл 10–20 мг/сут), антагонист кальция (амлодипин 5–10 мг/сут), препараты с центральным механизмом действия (моксонидин 0,2–0,4 мг/сут), статины (розувастатин 10–20 мг/сут).

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов с артериальной гипертензией

Table 1. Characteristics of the groups of patients with arterial hypertension

| Группа и кол-во пациентов Group and number of patients, <i>n</i> | Средний возраст, годы Average age, years (<i>M ± m</i>) | Количество муж/жен, абс. (%) Number of men/women, abs. (%) | Период после перенесенной инфекции COVID-19, нед. Period after COVID-19 infection, weeks | Среднее количество недель после перенесенной инфекции COVID-19, нед. Average number of weeks after CO- VID-19 infection, weeks (<i>M ± m</i>) |
|---|--|---|--|---|
| Контрольная группа (<i>n</i> = 20) Control group | 54,2 ± 3,6 | 9(45)/11(55) | - | - |
| 1-я группа (<i>n</i> = 51) Group I | 54,2 ± 4,4 | 22(43)/29(57) | 4–12 | 7,6 ± 2,1 |
| 2-я группа (<i>n</i> = 45) Group II | 52,3 ± 5,3 | 21(47)/(53) | Более 12 Over 12 | 19,4 ± 4,5 |

Обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2016, Version 1.1.383. Определение характера распределения данных выполнено с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описательной статистики данных с нормальным распределением определены средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (m). При ненормальном распределении — медиана, первый и третий квантиль (Me [1st Qu; 3st Qu]). Для сравнения трех групп несвязанных непрерывных переменных применен критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением двухвыборочного критерия Уилкоксона ранговых сумм. Для сравнения групп независимых номинальных переменных использованы критерий χ -квадрат

Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера (F). Установленный уровень статистической значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Обследованные группы не отличались по полу и возрасту (табл. 2).

При поступлении у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлены жалобы на повышенную усталость, снижение переносимости физической нагрузки, сердцебиение, боли в прекардиальной

Таблица 2. Результаты анализа возрастных и половых характеристик групп обследованных пациентов с артериальной гипертензией

Table 2. Results of analysis of age and sex characteristics of groups of examined patients with arterial hypertension

| Характеристика обследованных Characteristics of examined patients | 1-я группа Group I $n = 51$ | 2-я группа Group II $n = 45$ | Группа контроля Control group $n = 20$ | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Возраст, годы Age, years | 55 [48,5; 63] | 53 [43; 62] | 54,2 \pm 4,59 | $p_{1-2} = 0,325$ $p_{1-3} = 0,663$ $p_{2-3} = 0,346$ |
| Пол, мужчины/женщины, n (%) Sex, men/women, n (%) | 22(43,1)/29(56,9) | 21(46,7)/24(53,3) | 9(45)/11(55) | Сравнение 3 групп (критерий Фишера) $p = 0,9414$ Попарное сравнение групп $p_{1-2} = 0,887$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$ Comparison of 3 groups (Fisher's test) $p = 0,9414$ Pairwise comparison of groups $p_{1-2} = 0,887$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$ |

Таблица 3. Результаты клинического осмотра у обследованных с артериальной гипертензией, не болевших новой коронавирусной инфекцией и перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой формы

Table 3. Results of clinical examination in patients with arterial hypertension who did not suffer from a new coronavirus infection or had mild and moderate COVID-19

| Симптомы Symptoms | 1-я группа Group I $n = 51$ | 2-я группа Group II $n = 45$ | Группа контроля Control group $n = 20$ | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Повышенная усталость, n (%) Undue fatiguability, n (%) | 51 (100)* | 45 (100)* | 2 (10) | $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ |
| Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%) Reduced exercise tolerance, n (%) | 51 (100%)* | 45 (100%)* | 2 (10%) | $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ |
| Сердцебиение, n (%) Heartbeats, n (%) | 46 (90,2%)* | 33 (73,3%)* | 2 (10%) | $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ |
| Кардиалгии, n (%) Cardialgia, n (%) | 50 (98,0%)* | 39 (86,6%)* | 1 (5%) | $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ |
| Тревога, ($M \pm m$), баллы anxiety, ($M \pm m$), points | 11,4 \pm 3,3* | 7,8 \pm 2,6*** | 5,6 \pm 1,2 | $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,007$ |
| Депрессия, ($M \pm m$), баллы Depression ($M \pm m$), points | 10,4 \pm 1,9* | 8,0 \pm 2,4*** | 6,1 \pm 0,8 | $p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,007$ |

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой.

Note: * — indicators have statistically significant differences with Group I; ** - indicators have statistically significant differences with Group II.

области, не связанные с физической нагрузкой (табл. 3). Тревога и депрессия чаще отмечались в период до 12 нед. после перенесенного COVID-19.

Анализ результатов клинического обследования (табл. 4) выявил, что индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией были больше, чем в контрольной группе. Ожирение встречалось чаще у пациентов, перенесших COVID-19, чем в контрольной группе ($p = 0,032$; $\chi^2 = 6,857$; $p_{1-2} = 0,719$; $p_{1-3} = 0,029$; $p_{2-3} = 0,013$).

Лабораторные показатели, за исключением уровня креатинина в 1-й группе, существенно не отличались. Различий показателей ЭхоКГ в сравниваемых группах не выявлено.

В табл. 5 отражены результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Выявлено, что ЧСС в группах с перенесенным COVID-19 была выше, чем в контрольной (табл. 3). В 1-й группе пациентов ЧСС была максимальной ($p_{1-3} < 0,00001$). Систолическое АД (САД) в 1-й группе превышало таковое во 2-й и контрольной группах ($p_{1-2} = 0,036$; $p_{1-3} \leq 0,00001$). В 1-й и 2-й группах отмечалось повышение диастолического АД (ДАД) ($p_{1-3} < 0,00001$; $p_{2-3} < 0,00001$).

При сравнении частот генотипов гена AGT 704 в группах пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19 до 12 нед., и без COVID-19 получены значимые различия ($p_{1-3} = 0,033$). В группе с COVID-19 реже встречалось носительство гомозиготного генотипа ТТ ($p = 0,005$).

Корреляционный анализ выявил слабую отрицательную связь генотипа ТТ AGT704 с ИМТ ($r = -0,30$; $p = 0,001$), САД ($r = -0,42$; $p = 0,0001$), ДАД ($r = -0,36$; $p = 0,0001$). Обнаружена положительная связь скорости

Таблица 4. Результаты клинического обследования групп пациентов с артериальной гипертензией

Table 4. Results of clinical examination of groups of patients with arterial hypertension

| Показатели Indicators | 1-я группа Group I $n = 51$ | 2-я группа Group II $n = 45$ | Группа контроля Control group $n = 20$ | p |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² | 29,21 ± 4,49 | 29,26 ± 4,85 | 24,89 ± 3,59*** | $p_{1-2} = 0,959$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$ |
| Окружность талии, см Waist circumference, cm | 94,37 ± 9,84 | 95,84 ± 11,1 | 87,37 ± 8,28* | $p_{1-2} = 0,496$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,366$ |
| ЧСС, уд/мин HR, beats/min | 79,53 ± 8,17 | 74,51 ± 9,40* | 72,7 ± 6,31*** | $p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,0004$ |
| Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg | 139,6 ± 13,0 | 131 [121; 145]* | 119,3 ± 15,47* | $p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} \leq 0,00001$ $p_{2-3} = 0,433$ |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg | 84,45 ± 10,13 | 81,29 ± 11,24 | 71,1 ± 5,53*** | $p_{1-2} = 0,153$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} < 0,00001$ |
| Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l | 84,82 ± 6,22 | 80,98 ± 8,47* | 79 ± 8,82 | $p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,076$ $p_{2-3} = 0,404$ |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l | 2,3 [1,8; 3,0] | 2,1 [1,7; 2,6] | 2,02 ± 0,28 | $p_{1-2} = 0,466$ $p_{1-3} = 0,132$ $p_{2-3} = 0,336$ |
| Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mmol/l | 360,9 ± 86,97 | 334 [313; 390] | 314,6 ± 48,71 | $p_{1-2} = 0,223$ $p_{1-3} = 0,062$ $p_{2-3} = 0,116$ |
| Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l | 5,4 [4,95; 5,9] | 5,2 [4,9; 5,3] | 5,12 ± 0,54 | $p_{1-2} = 0,129$ $p_{1-3} = 0,054$ $p_{2-3} = 0,988$ |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular mass index, g/m ² | 99,81 ± 11,90 | 97,07 ± 15,43 | 98,27 ± 12,56 | $p_{1-2} = 0,338$ $p_{1-3} = 0,163$ $p_{2-3} = 0,320$ |
| Конечный диастолический размер левого желудочка, мм Left ventricular internal diastolic dimension, mm | 4,93 ± 0,33 | 4,85 ± 0,31 | 4,83 ± 0,29 | $p_{1-2} = 0,218$ $p_{1-3} = 0,173$ $p_{2-3} = 0,129$ |
| Размер левого предсердия, мм left atrial dimension, mm | 4 [3,71; 4,14] | 3,97 ± 0,26 | 3,89 ± 0,32 | $p_{1-2} = 0,874$ $p_{1-3} = 0,743$ $p_{2-3} = 0,692$ |

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой. ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: * — indicators have statistically significant differences with Group I; ** — indicators have statistically significant differences with Group II. BMI — body mass index, HR — heart rate.

Таблица 5. Результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы
Table 5. Results of the study on the polymorphism of genes that encode components of the renin-angiotensin system

| Название гена Gene name | Генотипы Genotypes | 1-я группа Group 2 <i>n</i> = 51 | 2-я группа Group 2 <i>n</i> = 45 | Группа контроля Control group <i>n</i> = 20 | <i>p</i> | | |
|----------------------------|-----------------------|--|--|--|---|---|--|
| | | Абс. число (%) Abs. Number (%) | | | Попарное сравнение по генотипу Pairwise comparison by genotype | Попарное сравнение групп Pairwise com- parison of groups | Анализ 3 групп Analysis of 3 groups |
| AGT704 ¹ | ТТ | 23 (45,1) | 25 (55,6) | 15* (75) | $p_{1-2} = 0,413$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,173$ | $p_{1-2} = 0,434$ $p_{1-3} = 0,064$ $p_{2-3} = 0,401$ | 0,194 |
| | ТС | 16 (31,4) | 14 (31,1) | 4 (20) | $p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,394$ $p_{2-3} = 0,549$ | | |
| | СС | 12 (23,5) | 6 (13,3) | 1 (5) | $p_{1-2} = 0,295$ $p_{1-3} = 0,092$ $p_{2-3} = 0,422$ | | |
| AGT521 ² | СС | 38 (74,5) | 26 (57,8) | 10 (50) | $p_{1-2} = 0,189$ $p_{1-3} = 0,055$ $p_{2-3} = 0,588$ | $p_{1-2} = 0,471$ $p_{1-3} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,102$ | 0,059 |
| | СТ | 13/25,5 | 18 (40,0) | 9 (45) | $p_{1-2} = 0,192$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,788$ | | |
| | ТТ | 0/0 | 1 (2,2) | 1 (5) | $p_{1-2} = 0,468$ $p_{1-3} = 0,5621$ $p_{2-3} = 0,436$ | | |
| AGTR1 ³ | АА | 37 (72,5) | 35 (77,8) | 17 (85) | $p_{1-2} = 0,639$ $p_{1-3} = 0,361$ $p_{2-3} = 0,738$ | $p_{1-2} = 0,737$ $p_{1-3} = 0,185$ $p_{2-3} = 0,121$ | 0,3253 |
| | АС | 11 (21,6) | 9 (20) | 1 (5) | $p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,158$ $p_{2-3} = 0,156$ | | |
| | СС | 3 (5,9) | 1 (2,2) | 2 (10) | $p_{1-2} = 0,620$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,524$ | | |
| AGTR2 ⁴ | АА | 20 (39,2) | 20 (44,4) | 9 (45) | $p_{1-2} = 0,680$ $p_{1-3} = 0,789$ $p_{2-3} = 1$ | $p_{1-2} = 0,114$ $p_{1-3} = 0,858$ $p_{2-3} = 0,428$ | 0,29 |
| | ГА | 26 (51,0) | 25 (55,6) | 10 (50) | $p_{1-2} = 0,686$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,789$ | | |
| | ГГ | 5 (9,8) | 0 | 1 (5) | $p_{1-2} = 0,058$ $p_{1-3} = 0,668$ $p_{2-3} = 0,077$ | | |
| CYP11B2 ⁵ | СС | 23 (46,1) | 27 (60) | 10 (50) | $p_{1-2} = 0,681$ $p_{1-3} = 0,794$ $p_{2-3} = 0,588$ | $p_{1-2} = 0,307$ $p_{1-3} = 0,741$ $p_{2-3} = 0,601$ | 0,549 |
| | СТ | 25 (49,0) | 17 (37,8) | 10 (50) | $p_{1-2} = 0,306$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,419$ | | |
| | ТТ | 3 (5,9) | 1 (2,2) | 0 | $p_{1-2} = 0,620$ $p_{1-3} = 0,553$ $p_{2-3} = 1$ | | |

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой. AGT704¹ — ген ангиотензиногена, мутация Т704С; AGT521² — ген ангиотензиногена, мутация С521Т; AGTR1³ — ген рецептора 1 типа ангиотензина II, мутация А1166С; AGTR2⁴ — ген рецептора 2 типа ангиотензина II, мутация G1675А; CYP11B 2⁵ — ген альдостеронсинтазы, мутация С(-344)Т.

Note: * — indicators have statistically significant differences with the Group I; ** — indicators have statistically significant differences with Group II. AGT704¹ — hypertensinogen, T704C mutation; AGT51² — hypertensinogen, C521T mutation; AGTR1³ — angiotensin II type 1 receptor gene, A1166C mutation; AGTR2⁴ — angiotensin II type 2 receptor gene, G1675A mutation; CYP11B2⁵ — aldosterone synthase gene, C(-344)T mutation.

клубочковой фильтрации ($r = 0,42$; $p = 0,0001$) с указанным генотипом. В остальных случаях связь исследованных полиморфизмов генов с результатами клинического обследования пациентов не была значимой.

Обсуждение

Длительный COVID включает широкий спектр продолжающихся симптомов нездоровья после перенесенного COVID-19 [19, 24, 25]. Предполагается, что длительное течение COVID-19 включает две фазы: продолжающийся симптоматический COVID-19 и собственно постковидный синдром [24]. Результаты большого количества исследований позволяют предположить, что указанные фазы представляют собой континуум заболевания с выраженной клинической идентичностью [26].

Наше исследование выявило, что перенесшие COVID-19 достоверно чаще имели жалобы на повышенную усталость ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$), снижение переносимости физической нагрузки ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$), сердцебиение ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$), кардиалгии ($p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$). Полученные результаты совпадают с данными международного регистра АКТИВ, выявившего преобладание жалоб на сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке не менее 6 мес. после COVID-19 [19]. Указанные симптомы связывают с возникновением вегетативной дисфункции сердца у пациентов с артериальной гипертензией после COVID-19 [26, 27].

Предполагается, что COVID-19 чаще поражает мужчин, чем женщин, что связывают с более высокой концентрацией рецепторов ACE2 у мужчин [28]. С другой стороны, женский пол связывают с более высоким риском развития постковидного синдрома [29]. Нами не получено существенных различий результатов клинического обследования у пациентов разного пола.

Выявлено, что дестабилизация АД у перенесших COVID-19 ассоциирована с повышением ИМТ ($p_{1-3} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,001$). Абдоминальное ожирение у этой категории пациентов выявлялось чаще ($p = 0,032$, $\chi^2 = 6,857$), чем у не болевших COVID-19, что совпадает с результатами других исследований, в которых ожирение идентифицировано как возможный фактор риска развития постковидного синдрома [13, 14, 19].

Предполагается, что период продолжающегося симптоматического COVID-19 имеет более высокое бремя соматических заболеваний, тогда как постковидный синдром характеризуется относительно более высоким психосоциальным бременем [19, 26]. Полученные нами данные подтверждают эту гипотезу. Выявлены более высокие показатели ЧСС ($p_{1-2} = 0,021$; $p_{1-3} < 0,00001$) и САД ($p_{1-2} = 0,036$; $p_{1-3} \leq 0,00001$) в группе, соответствовавшей продолжавшемуся симптоматическому COVID-19. Однако частота депрессии и тревоги после 12 нед. снижалась ($p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-2} = 0,008$, соответственно).

РААС считается основной системой, участвующей в патогенезе тяжелого повреждения легких и поражения органов у пациентов с COVID-19 [1]. Анализ полиморфизмов РААС предложено считать ключевым моментом

в понимании и прогнозировании течения инфекции [1]. Нами не обнаружено существенных различий исследованных полиморфизмов генов у пациентов в зависимости от пола, ИМТ, перенесенного COVID-19, что не противоречит результатам других исследований [30] и свидетельствует об их преимущественной связи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Сравнение генотипов гена AGT 704 выявило статистически значимые различия ($p_{1-3} = 0,033$) в группе, соответствующей продолжавшемуся симптоматическому COVID-19. В этой группе реже встречалось носительство гомозиготного генотипа ТТ ($p = 0,005$), чем во 2-й группе. Возможна защитная роль указанного генотипа в развитии постковидного синдрома при ГБ.

Исследование корреляции клинических показателей с исследованными полиморфизмами генов выявило слабую отрицательную связь генотипа ТТ AGT704 с ИМТ ($r = -0,30$; $p = 0,001$), САД ($r = -0,42$; $p = 0,0001$) и ДАД ($r = -0,36$; $p = 0,0001$). Была обнаружена положительная связь скорости клубочковой фильтрации с указанным генотипом ($r = 0,42$; $p = 0,0001$), что, возможно, связано с плейотропией гена [32]. В остальных случаях корреляция не была значимой.

Заключение

У пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии, перенесших COVID-19, наиболее часто отмечались жалобы астенического характера. Частота депрессии и тревоги у пациентов в период 3–12 нед. после перенесенного COVID-19 была максимальной, снижаясь после 12 нед. ($p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-2} = 0,008$, соответственно).

Выявлена связь дестабилизации АД у перенесших COVID-19 с ИМТ, более выраженная в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 ($p_{1-3} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,001$). Абдоминальное ожирение у этой категории пациентов выявлялось чаще ($p = 0,032$, $\chi^2 = 6,857$), чем у не болевших COVID-19. У пациентов в фазе продолжавшегося симптоматического COVID-19 выявлены более высокие показатели ЧСС ($p_{1-2} = 0,021$; $p_{1-3} < 0,00001$) и САД ($p_{1-2} = 0,036$; $p_{1-3} \leq 0,00001$), чем в группе с постковидным синдромом.

Не выявлена связь полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (AGT: T704C, AGT: T521C, AGTR1: A1166C, AGTR2: G1675A, CYP11B2), с полом, ИМТ и перенесенным COVID-19.

Имелась слабая отрицательная связь генотипа ТТ AGT704 с ИМТ ($r = -0,30$, $p = 0,001$), САД ($r = -0,42$, $p = 0,0001$) и ДАД ($r = -0,36$, $p = 0,0001$). У пациентов с неконтролируемой АГ в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 определена ассоциация уровня АД с аллелем С гена AGT (T704C).

Полученные данные могут иметь клиническое значение для прогнозирования постковидного синдрома у пациентов гипертонической болезнью, перенесших COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R., Re A., Ottaiano M.P., Benincasa G. et al. Angiotensin System Polymorphisms in SARS-CoV-2 Positive patients: assessment between symptomatic and asymptomatic patients: a pilot study. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2021;14:621–629. DOI: 10.12147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347
2. Chen F., Zhang Y., Li X., Li W., Liu X., Xue X. The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:753721. DOI: 10.3389/fcimb.2021.753721. PMID: 34746028; PMCID: PMC8569405
3. Zobel C.M., Kuhn H., Schreiner M. et al. Impact of ACE I gene insertion/deletion, A-240T polymorphisms and the renin-angiotensin-aldosterone system on COVID-19 disease. *Virol. J.* 2024;21:15. DOI: 10.1186/s12985-023-02283-w
4. Gupta P., Mohapatra E., Patel S., Patnayak L.L., Nanda R., Shah S., Abraham J., Behera A., Jindal A. Effect of the angiotensin-converting enzyme (ACE) (I/D) polymorphism in COVID-19 patients and their healthy contacts. *Cureus.* 2023;15(5):e38610. DOI: 10.7759/cureus.38610. PMID: 37284379; PMCID: PMC10239705
5. Зураева З.Т., Викулова О.К., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Зайцева Н.В., Сухарева О.Ю. и др. Влияние компонентов ренин-ангиотензиновой системы, полиморфизма rs2106809 гена ACE2 и терапии блокаторами РАС на тяжесть течения COVID-19. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(4):21–31. [Zuraeva Z.T., Vukolova O.K., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Zaytceva N.V., Sukhareva O.Y. et al. Effect of components of the renin-angiotensin system, rs2106809 polymorphism of the ACE2 gene, and therapy with RAS blockers on the severity of COVID-19]. *Probl. Endocrinol.* 2023;69(4):21–31. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl13274. PMID: 37694864; PMCID: PMC10520900
6. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N., Açıkgoz B., Altınsoy B., Kurucu İzziz B., Dursun A. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. *J. Med. Virol.* 2021;93(10):5947–5952. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884
7. Pecoraro V., Cuccorese M., Trenti T. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNFα genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2023;23(7):3251–3264. DOI: 10.1007/s10238-023-01038-9. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37055652; PMCID: PMC10101542
8. Atiku S.M., Kasozi D., Campbell K. Single Nucleotide Variants (SNVs) of Angiotensin-Converting Enzymes (ACE1 and ACE2): A Plausible Explanation for the Global Variation in COVID-19 Prevalence. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;9668008.
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638
11. El-Battrawy I., Nuñez-Gil I.J., Abumayyaleh M., Estrada V., Manuel Becerra-Muñoz V., Uribarri A. et al. COVID-19 and the impact of arterial hypertension — an analysis of the international HOPE COVID-19 Registry (Italy-Spain-Germany). *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(11):e13582. DOI: 10.1111/eci.13582. PMID: 34409593; PMCID: PMC8420356
12. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516. PMID: 34017846; PMCID: PMC8129035
13. Fernández-de-Las-Peñas C., Torres-Macho J., Velasco-Arribas M., Plaza-Canteli S., Arias-Navalón J.A., Hernández-Barrera V., Guijarro C. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J. Hum. Hypertens.* 2022;36(6):582–584. DOI: 10.1038/s41371-022-00660-6. PMID: 35173268; PMCID: PMC8853057
14. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., Dani M., Ford E., Hull J.H. et al. Long COVID: Mechanisms, risk factors and recovery. *Exp. Physiol.* 2023;108:12–27.
15. Zota I.M., Stătescu C., Sascău R.A., Roca M., Anghel L., Maștaleru A. et al. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness — A Narrative Review. *Life.* 2022;12(6):781. DOI: 10.3390/life12060781
16. Ikonomidis I., Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Katogianis K., Thymis J., Korakas E., Pavlidis G., Kazakou P., Panagopoulos G. et al. Myocardial Work and Vascular Dysfunction Are Partially Improved at 12 Months after COVID-19 Infection. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24:727–729.
17. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Батюшин М.М., Болдина М.В. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Европейской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4694. [Arutyunov A.G., Seferovic P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Batyushin M.M., Boldina M.V. et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the international expert council of the eurasian association of therapists and the Russian society of cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4694. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694
18. Delalić D., Jug J., Prkačin I. Arterial hypertension following covid-19: a retrospective study of patients in a central european tertiary care center. *Acta Clin. Croat.* 2022;61(1):23–27. DOI: 10.24071/acc.2022.61.s1.03. PMID: 36304797; PMCID: PMC9536154
19. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4708. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4708. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
20. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G., Gómez-Esquer F., Gil-Crujera A., Gómez-Sánchez S.M. et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes.* 2022;13:1935.
21. Gómez J., Albaiceta G.M., García-Clemente M., López-Larrea C., Amado-Rodríguez L., Lopez-Alonso I. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene.* 2020;762:145102. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145102. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882331; PMCID: PMC7456966
22. Faridzadeh A., Mahmoudi M., Ghaffarpour S., Zamani M.S., Hoseinzadeh A., Naghizadeh M.M., Ghazanfari T. The role of ACE1 I/D and ACE2 polymorphism in the outcome of Iranian COVID-19 patients: A case-control study. *Front. Genet.* 2022;13:955965. DOI: 10.3389/fgenet.2022.955965
23. Varillas-Delgado D., Jimenez-Antona C., Lizcano-Alvarez A., Canode-la-Cuerda R., Molero-Sanchez A., Laguarta-Val S. Predictive Factors and ACE-2 Gene Polymorphisms in Susceptibility to Long COVID-19 Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(23):16717. DOI: 10.3390/ijms242316717
24. National Institute of Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (accessed 7th Dec 2022)
25. Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия.* 2023;9(4S):34–50. DOI: 10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50. [Management of patients with long-COVID and post-Covid

- complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. *Terapiya*. 2023; 9(4S): 34–50. DOI: 10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50].
26. Jennings G., Monaghan A., Xue F., Mockler D., Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021;10(24):5913. DOI: 10.3390/jcm10245913. PMID: 34945213; PMCID: PMC8708187
 27. Cunha E.F.D., Silveira M.S., Milan-Mattos J.C., Cavalini H.F.S., Ferreira A.A., Batista Jd.S. et al. Cardiac autonomic function and functional capacity in post-COVID-19 individuals with systemic arterial hypertension. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(9):1391. DOI: 10.3390/jpm13091391
 28. Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Шаповалова Т.Г., Быкова А.П., Шашина М.М., Андриянова А.В. Клинические особенности артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой форм. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2023;19(1):46–50. [Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Shapovalova T.G., Bykova A.P., Shashina M.M., Andriyanova A.V. Clinical features of arterial hypertension in patients who have had mild and moderate forms of COVID-19. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2023;19(1):46–50. (In Russian)]. DOI: 10.15275/ssmj1901046. EDN: CWPHFJ
 29. El-Arif G., Farhat A., Khazaal S., Annweiler C., Kovacic H., Wu Y., Cao Z., Fajloun Z., Khattar Z.A., Sabatier J.M. The renin-angiotensin system: a key role in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Molecules*. 2021;26(22):6945. DOI: 10.3390/molecules26226945. PMID: 34834033; PMCID: PMC8622307
 30. Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(4):611.e9–611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34763058; PMCID: PMC8575536
 31. Lelis D.F., Pereira A.C., Krieger J.E., Mill J.G., Santos S.H.S., Baldo M.P. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019;63(4):402–410. DOI: 10.20945/2359-399700000155. PMID: 31365628; PMCID: PMC10528654
 32. Елкина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфизм генов ACE, AGT, AGTR1 как генетические предикторы артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S):4143. [Elkina A.Yu., Akimova N.S., Shvarts Yu.G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4143. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4143

Поступила 06.02.2024
Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Рябова Анна Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Гузенко Татьяна Николаевна — аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Быкова Анна Павловна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Information about authors

Anna Yu. Ryabova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation
Tatyana N. Guzenko — postgraduate student of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation
Anna P. Bykova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Ибрагимов Д.Р.^{1,2,3}, Минигалиева Э.Р.¹, Хафизов А.Р.¹, Олейник Б.А.^{1,2}, Мурасов Т.М.³, Каипов А.Э.⁴

ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТА С ПРОТЕЗИРОВАННЫМ МИТРАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

¹ООО «Клиника современной флебологии», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

³ГБУЗ Республики Башкортостан Городская клиническая больница № 21, Уфа, Россия

⁴ГБУЗ Республиканский кардиологический центр Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Данный клинический случай может представлять интерес в ситуациях, когда пациенту с варикозной болезнью нижних конечностей с сопутствующей патологией сердца (ревматической болезнью), находящемуся на длительной антикоагулянтной терапии, планируется проведение малого хирургического вмешательства. В своем клиническом наблюдении представили возможность проведения эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) на фоне приема варфарина без перехода на мост-терапию. У пациентки Г., 68 лет, с ревматическим комбинированным митральным пороком сердца (протезирование митрального клапана (2019), постоянная форма фибрилляции предсердий) варикозная болезнь нижних конечностей. В анамнезе: острое нарушение мозгового кровообращения (19.01.2023). По данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен нижних конечностей: несостоятельность клапана большой подкожной вены слева. По результатам лабораторных анализов в коагулограмме наблюдалась гипокоагуляция. Средний риск по шкале HAS-BLED. По шкале Caprini очень высокий риск. Была проведена эндовенозная лазерная облитерация большой подкожной вены слева. На контрольных осмотрах — без признаков кровотечения из выполненных проколов. На УЗДС в динамике достигнута облитерация целевого ствола. Таким образом, возможно проведение ЭВЛО большой подкожной вены на фоне приема терапевтических доз варфарина без перехода на мост-терапию. Эндовенозная лазерная облитерация позволила с меньшими рисками кровотечения ее провести, а на фоне варфарина — снизить риск тромбообразования.

Ключевые слова: варикозная болезнь; протезированный митральный клапан; варфарин; эндовенозная лазерная облитерация; ЭВЛО; мост-терапия.

Для цитирования: Ибрагимов Д.Р., Минигалиева Э.Р., Хафизов А.Р., Олейник Б.А., Мурасов Т.М., Каипов А.Э. Лечение варикозной болезни у пациента с протезированным митральным клапаном. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):441–446.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-441-446>

Для корреспонденции: Ибрагимов Денис Радикович — e-mail: ezikkk@icloud.com

**Denis R. Ibragimov^{1,2,3}, Elvira R. Minigalieva¹, Azat R. Hafizov¹, Bogdan A. Oleinik^{1,2},
Nimur M. Murasov³, Artur E. Kaipov⁴**

CASE REPORT OF VARICOSE VEINS TREATMENT IN PATIENT WITH A PROSTHETIC MITRAL VALVE

¹Clinic of Modern Phlebology, Ufa, Russia

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

³City Clinical Hospital No. 21 Ufa, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

⁴Republican Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

This clinical case may be of interest in situations where a patient with varicose veins of the lower limbs and concomitant heart disease, who is on long-term anticoagulant therapy and is scheduled to undergo minor surgery, may present the possibility of endovenous laser ablation (EVLA) against the background of warfarin use. Patient, G., 68 years old, with rheumatic combined mitral valve disease (mitral valve replacement in 2019, permanent atrial fibrillation), also had varicose vein disease of the lower limbs. History included acute cerebrovascular accident (19.01.2023). Duplex Ultrasonography Screening (DUS) showed failure of the left great saphenous vein valve. Hypocoagulation was also observed in coagulogram and the risk of bleeding on HAS-BLED score was average. On Caprini score, the risk was very high. Endovenous laser ablation of the large saphenous vein on the left side was performed. During follow-up examinations, there were no signs of bleeding from puncture sites. The target trunk was obliterated in dynamics at DUS. Therefore, it is possible to carry out EVLA of a large subcutaneous vein while taking therapeutic doses of warfarin without switching to bridge therapy. Endovascular laser ablation allowed it to be done with less risk of bleeding and, against the background of taking warfarin, reduced the risk of thrombosis.

Key words: varicose veins; prosthetic mitral valve; warfarin; endovenous laser ablation; EVLA; bridge therapy.

For citation: Ibragimov D.R., Minigalieva E.R., Hafizov A.R., Oleinik B. A., Murasov T.M., Kaipov A.E. Case report of varicose veins treatment in patient with a prosthetic mitral valve. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(5–6):441–446.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-441-446>

For correspondence: Denis R. Ibragimov — e-mail: ezikkk@icloud.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В Российской Федерации хронические заболевания вен (ХЗВ), по некоторым исследованиям, выявлены у 69,3% населения [1]. Распределение по клиническим классам было следующим: C0S — 4,7%, C1 — 34,3%, C2 — 21,3%, C3 — 4,5%, C4 — 2,6%, C5 — 1,0%, C6 — 0,1% по классификации CEAP. По данным программы Vein Consult [2], ХЗВ были обнаружены у 83,6% включенных в исследование. Среди пациентов с ХЗВ преобладали женщины (68,4%). Средний возраст обследованных с ХЗВ составлял 53,3 года, а распределение по классам заболевания оказалось следующим: C0S — 19,7%, C1 — 21,7%, C2 — 17,9%, C3 — 14,7%, C4 — 7,5%, C5 — 1,4%, C6 — 0,7%.

По данным исследования Euro Heart Survey on VHD, проведенного в Европе, среди приобретенных пороков сердца поражение митрального клапана встречается в 34,3% случаев [3]. Сведений о частоте встречаемости варикозной болезни у пациентов с приобретенными пороками сердца в литературе не обнаружено [4]. По известным данным, имеется прямая тесная взаимосвязь сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и фибрилляции предсердий (ФП) с варикозной трансформацией вен нижних конечностей. У больных с персистирующей формой ФП варикозная трансформация вен нижних конечностей встречается чаще, чем у больных с ИБС и нормальным ритмом [5]. Что, в свою очередь, может говорить о наличии у данных пациентов дисплазии соединительной ткани.

Клинические рекомендации Российской Федерации по лечению пациентов с пороком митрального клапана говорят, что пациентам с имплантируемым механическим протезом клапана сердца в митральную позицию рекомендован пожизненный прием препарата варфарин, а с биологическим протезом — курсом до 3 месяцев [6]. На сегодняшний день всем пациентам после протезирования клапанов сердца по-прежнему показан прием варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [7].

По клиническим рекомендациям в обязательном порядке требуется назначение антикоагулянтной терапии и пациентам с нарушением ритма сердца по типу фибрилляции предсердий. Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которые подходят под критерии назначения оральных антикоагулянтов (ОАК), рекомендуется использовать новые оральные антикоагулянты (НОАК), а не антагонисты витамина К (АВК) (за исключением пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени), IA класс доказательности [8].

В настоящее время практически все специалисты сталкиваются с необходимостью проведения инвазивных исследований и хирургических вмешательств пациентам, получающим антиагреганты или антикоагулянты на постоянной основе в связи с наличием заболевания, которое ассоциируется с риском артериального или венозного тромбоза. Антикоагулянтная терапия (АКГ) при внесердечных хирургических вмешательствах требует тщательного ведения, основанного на оценке рисков. Нет необходимости отменять АКГ при малых хирургических

вмешательствах (включая удаление зубов, замену хрусталика), а также при процедурах, сопровождающихся легко контролируемыми кровотечениями [9]. Решение вопроса о целесообразности мост-терапии принимается в каждом отдельном случае. Следует помнить, что по статистике примерно 20% артериальных тромбозов являются летальными и 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности. До 6% повторных венозных тромбозов (ВТЭ) также являются летальными, но только 3% больших послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу.

При проведении эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) пациенту, страдающему варикозной болезнью и сопутствующим заболеванием сердечно-сосудистой системы, необходимо оценить риск развития венозотромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по известной шкале Caprini. Пациент с протезированным клапаном сердца вынужден постоянно принимать варфарин и при переходе на низкомолекулярные гепарины (НМГ) при мост-терапии повышается риск возможных осложнений. Также использование мост-терапии у данной группы пациентов в амбулаторных условиях опасно ввиду невозможности постоянного контроля МНО. По данным некоторых авторов, возможно не применять мост-терапию при малых хирургических вмешательствах, к которым относится ЭВЛО изолированного несостоятельного ствола поверхностных вен у пациентов с варикозной болезнью. Поэтому одним из актуальных вопросов является ведение пациента с оперированным клапанным пороком сердца на длительной варфаринотерапии при подготовке к хирургическому вмешательству и в периоперационном периоде по поводу ЭВЛО при варикозной болезни.

По известным данным, прерывание длительной антитромботической терапии в периоперационном периоде в 20% может привести к фатальным артериальным тромбозам, в 40% — к пожизненной нетрудоспособности, до 6% повторных ВТЭО становится фатальными, тогда как только 3% значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу.

Длительная антиагрегантная или антикоагулянтная терапия в связи с повышенным риском тромбоза при механическом протезировании клапанов сердца, фибрилляции предсердий ведет к появлению вопроса о необходимости прерывания данной терапии перед хирургическим лечением варикозной болезни с целью профилактики геморрагических осложнений. В данной ситуации рекомендации каждому пациенту должны быть индивидуальными: необходимо поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и безопасностью, минимизировав частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений.

В данном клиническом наблюдении мы представляем случай пациентки с варикозной болезнью и сопутствующим приобретенным пороком сердца с протезированием митрального клапана, которая вынуждена находиться на длительной антикоагулянтной терапии. Данной пациентке проведено ЭВЛО большой подкожной вены (БПВ) на фоне продолжающегося приема варфарина.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 68 лет, находилась на амбулаторном лечении в Клинике современной флебологии г. Уфы. Обратилась на консультацию к сосудистому хирургу, предъявляя жалобы на выраженные боли, прогрессирующее расширение варикозных вен, отек левой нижней конечности, усиливающийся к вечеру.

Пациентка страдает варикозной болезнью около 20 лет, ранее обращалась на консультацию к хирургу в поликлинику, проходила самостоятельно амбулаторное лечение. В течение последнего года отмечает тенденцию к ухудшению в виде усиления отека левой нижней конечности при отсутствии эффективности от самостоятельного амбулаторного консервативного лечения (со слов — проводила эластическое бинтование и принимала около 3 мес. флеботропные препараты на основе диосмина).

Клинические данные. В анамнезе у пациентки ревматический комбинированный митральный порок сердца, протезирование митрального клапана (2019), постоянная форма фибрилляции предсердий, тахиформа, гипертоническая болезнь III стадии, степень 2, риск 4, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу на фоне приема варфарина (19.01.2023). В течение последних 6 лет по назначению кардиолога принимает индивидуально подобранную дозу варфарина (2,5 мг/сут), поддерживая МНО на уровне 2–3. Отмена варфарина у данной пациентки невозможна, так как имеется сочетание тахистолической формы фибрилляции предсердий и протезированного митрального клапана (механическим протезом).

При первичном осмотре состояние пациентки относительно удовлетворительное. При визуальном осмотре в ортостатическом положении выявлена выраженная варикозная трансформация вен с преобладанием изменений на левой голени.

Отмечается наличие билатерального отека голени с преобладанием выраженного отека слева: + 2 см в сравнении с контралатеральной конечностью. Трофических нарушений на коже нижних конечностей нет.

Все манипуляции проводились в рамках рутинной клинической практики после подписания стандартного информированного согласия.

Выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей. По результатам исследования — несостоятельность клапана БПВ слева в области сафено-фemorального соустья с приустьевым расширением до 1,5 см (на контралатеральной конечности 0,5 см). При проведении дистальной компрессионной пробы во время исследования выявлен рефлюкс ствола БПВ на бедре и голени (более 1 с).

Поставлен диагноз: Варикозная болезнь левой нижней конечности в бассейне большой подкожной вены, C2,3S, Ер, As, Pr 2,3 LI. Учитывая данные инструментального обследования, клиническую картину и длительный анамнез заболевания, принято решение о необходимости оперативного лечения. Показанием к проведению хирургического лечения посчитали ухудшение



Пациентка Г., варикозная болезнь левой нижней конечности
Patient G., varicose veins of the left lower limb

течения варикозной болезни левой нижней конечности, наличие патологического рефлюкса в стволе БПВ и выраженную варикозную трансформацию поверхностных вен, что, в свою очередь, могло стать источником осложнений в виде развития тромботического процесса или развития трофических нарушений при продолжающемся прогрессировании заболевания.

По результатам лабораторных анализов в коагулограмме наблюдалась гипокоагуляция (АЧТВ 37,8 с, МНО 2,64, ПТВ 22,1 с), остальные показатели крови были в пределах референсных значений. Риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED составил 2 балла (средний риск), что по известным данным у пациентов с приемом варфарина может проявиться в 4,1% случаев. По шкале Сargini получился очень высокий риск (5 баллов) развития ВТЭО, с учетом таких факторов, как возраст, малое хирургическое вмешательство, наличие отека и варикозной болезни. Операцию было решено проводить на фоне продолжающейся варфаринотерапии без отмены приема его в периоперационном периоде. Запланирована операция ЭВЛО БПВ слева лазером с длиной волны 1470 с радиальным типом волокон световода. Решение о возможности проведения оперативного лечения согласовано с терапевтом. Первый контрольный осмотр в послеоперационном периоде намечен на следующие сутки после ЭВЛО с проведением УЗДС и физикальным осмотром на наличие геморрагических осложнений в области проведенной манипуляции. Повторные визиты — на 7, 30 сутки, через 3 месяца с контролем МНО.

Пациентке под местной анестезией было проведено ЭВЛО БПВ слева (пункция в дистальной части голени) и ЭВЛО варикозно-трансформированного притока через дополнительную пункцию в проксимальном отделе голени. Интрооперационно проводился мониторинг АД, которое было в пределах 130–150/100–110 мм. рт. ст. В ходе лазерной коагуляции затрачено мощности энергии 5600 Дж. По завершении операции был надет компрессионный чулок второго класса компрессии и допол-

нительно произведено эластическое бинтование бинтом низкой растяжимости.

Через 6 ч после операции произведен первичный контрольный осмотр, признаков кровотечения из выполненных проколов не наблюдается, по УЗДС достигнута облитерация целевого ствола, также оценивали проходимость глубоких вен. Повторный контрольный осмотр через 1 сут, кровотечения и выраженных экхимозов в месте пункций и на протяжении облитерированного ствола БПВ не наблюдается. Проведен контрольный осмотр через 7, 30 дней, 3 мес., отмечается положительная динамика, по данным УЗДС наблюдается облитерация целевого ствола, глубокие вены проходимы. Уровень МНО в рекомендованных значениях. Пациентка продолжает терапию варфарином. Рекомендовано дневное ношение компрессионного трикотажа не менее 3 мес. на фоне флеботропной терапии на основе диосмина в течение 2 мес.

Результаты динамического наблюдения представлены в обобщенной таблице данных пациентки.

Обсуждение

Приведенный клинический случай показывает возможность проведения ЭВЛО у пациента с варикозной болезнью на фоне приема варфарина по поводу протезированного митрального клапана с удовлетворительным клиническим результатом, без развития осложнений в послеоперационный период. Данный пример позволяет наглядно убедиться в развитии методик эндовенозной лазерной облитерации при лечении пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на фоне стабильного гипокоагуляционного состояния.

Можно выбрать оптимальную тактику ведения пациента благодаря имеющимся клиническим рекоменда-

циям по лечению варикозной болезни и профилактики ВТЭО. Но существуют ситуации, когда выбор подходящего метода лечения ввиду множества различных методик до сих пор напрямую связан с личным мнением и опытом врача и остается сложным моментом в лечении пациентов [10]. Имеется высказывание, что любая операция, сделанная одним врачом, может не повторяться у других хирургов как по эффективности, так и по числу развившихся осложнений. Основная цель современной флебологии — повышение или сохранение эффективности лечения с одновременным снижением количества возможных осложнений. Выполнение методик эндовенозной лазерной облитерации необходимо сочетать с индивидуальным подходом к проводимой терапии или наличию сопутствующих заболеваний у конкретного пациента.

По данным ряда авторов, которые приводят свой протокол лечения, пациенты с тяжелой хронической венозной недостаточностью, получавшие длительную терапию варфарином, могут безопасно и эффективно лечиться с помощью эндовенозной радиочастотной абляции несостоятельных стволов подкожных вен [11]. Имеются сведения об отсутствии значимых отличий в результатах радиочастотной облитерации и эндовенозной лазерной коагуляции у пациентов, получавших прямые антикоагулянты, в сравнении с группой пациентов, прямые антикоагулянты не получающих [12]. Прием ОАК не приводит к повышению риска реканализации в подкожных венах после выполненной эндовенозной облитерации. В обсуждении российских авторов о возможности проведения ЭВЛО у пациентов, получающих длительную терапию варфарином, отмечается, что нет необходимости в мост-терапии, но имелись случаи геморрагических

Динамика показателей до и после лечения ЭВЛО

Dynamics of indicators before and after EVLO treatment

| Показатель Indicator | До операции Before surgery | Через 6 ч In 6 hours | 1 сут 1 day | 7 сут 7 days | 30 сут 30 days | 90 сут 90 days |
|--|--|-------------------------|--|---|--------------------|--------------------|
| Отек Edema | +2 см +2 cm | +2 см +2 cm | +1,5 см +1,5 cm | +1,0 см +1,0 cm | +0,5 см +0,5 cm | +0,5 см +0,5 cm |
| Кровотечения Bleeding | Нет No | Нет No | Единичный экхимоз в местах пункции Single ecchy- moma at puncture sites | Единичные экхимозы по ходу ствола БПВ и мест пункции Single ecchymomas along the— GSV (great saphenous vein) trunk and puncture sites | Нет No | Нет No |
| БАШ Visual analogue scale, (VAS) | 7 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 |
| УЗДС вен н/к Duplex Ultra- sonography Screening (DUS) of lower limbsveins | Несостоятельность сафено- фemorального соустья, вертикальный рефлюкс БПВ, проходимость глубоких вен Failure of the safeno-femoral anastomosis, vertical reflux of GSV, patency of deep veins | | | | | |
| МНО International normalised ratio (INR) | 2,64 | — | — | 2,34 | — | 2,5 |

Ствол БПВ облитерирован, проходимость глубоких вен
GSV trunk is obliterated, patency of deep veins

осложнений при проведении в комбинации с минифлебэктомией [13].

Отказ в нашем случае от проведения мост-терапии — это вынужденная мера для снижения риска возможных ВТЭО у данной пациентки. Подобный подход был также описан рядом авторов, но с проведением минифлебэктомии, что, в свою очередь, отразилось в случаях геморрагических осложнений [14]. Поэтому считаем свой подход в изолированном ЭВЛО несостоятельного ствола на фоне варфаринотерапии безопасным и результативным вариантом лечения варикозной болезни у данной группы пациентов.

Заключение

Индивидуальный подход позволил провести операцию ЭВЛО у пациента с варикозной болезнью нижней конечности с сопутствующим пороком митрального клапана (протезированный клапан) и постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне длительной варфаринотерапии. Таким образом, возможно без осложнений делать ЭВЛО БПВ на фоне терапевтического уровня МНО с приемом варфарина без перехода на мост-терапию. Использование ЭВЛО позволило с меньшими рисками кровотечения провести вмешательство, а его проведение на фоне варфарина снизило риск тромбообразования. У подобной группы пациентов, по нашему мнению, вышеуказанная тактика ведения является предпочтительнее. Однако мы считаем, что данное вмешательство необходимо выполнять флебологу или сердечно-сосудистому хирургу, имеющему достаточный опыт выполнения эндовенозной лазерной облитерации подкожных вен и с обязательным предварительным лабораторным обследованием.

Необходимо дальнейшее изучение необходимости и безопасности проведения эндоатермической абляции при варикозной болезни нижних конечностях на фоне антикоагуляции без использования мост-терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и протезированным митральным клапаном.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Shevtsov Y.N., Avakiants I.P., Nikishkov A.S., Tatarintsev A.M., Kirienko A.I. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017;54(6):752–758.
2. Rabe E., Guex J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F., Coordinators V. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol.* 2012;2:105–115.
3. Lungu B. and others. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur. Heart J.* 2005;26:2714–2720.
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612

5. Форстер О.В., Царев О.А., Шварц Ю.Г. Взаимосвязь между варикозной болезнью нижних конечностей, выраженностью дисплазии соединительной ткани и фибрилляцией предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2006;12(2):17–21. [Forster O.V., Tsarev O.A., Shvarts Yu.G. The relationship between varicose veins of the lower extremities, the severity of connective tissue dysplasia and atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2006;12(2):17–21. (In Russian)].
6. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А. и др. Периперационное ведение больных, получающих длительную анти тромботическую терапию. Клинические рекомендации. 2013;25. [Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Bozhkova S.A. i soavt. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical recommendations. 2013;25. (In Russian)]. URL: <http://www.far.org.ru/>
7. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal.* 2012;33:2719–2747.
8. Митральная регургитация. Клинические рекомендации Российской Федерации, подготовлены ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2020:50 [Clinical recommendations of the Russian Federation, prepared by the Association of Cardiovascular Surgeons of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moskva, 2020:50. (In Russian)].
9. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
10. Тимербулатов М.В., Мурасов Т.М., Ибрагимов Д.Р. Современный взгляд на диагностику и лечение тромбоза подкожных вен. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2023;18(2) (104):74–79. [Timerbulatov M.V., Murasov T.M., Ibragimov D.R. A modern view on the diagnosis and treatment of subcutaneous vein thrombophlebitis. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2023;18(2) (104):74–79. (In Russian)].
11. Gabriel V., Jimenez J.C., Alktaifi A., Lawrence P.F., O’Connell J., Derubertis B.G., Rigberg D.A., Gelabert H.A. Success of endovenous saphenous and perforator ablation in patients with symptomatic venous insufficiency receiving long-term warfarin therapy. *Ann. Vasc. Surg.* 2012;26(5):607–11. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.019. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22516240.
12. Chang H., Sadek M., Barfield M.E., Rockman C.B., Maldonado T.S., Cayne N.S., Berland T.L., Garg K., Jacobowitz G.R. Direct oral anticoagulant agents might be safe for patients undergoing endovenous radiofrequency and laser ablation. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders.* 2023;11(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.05.011
13. Илюхин Е.А. Оставить, отменить или заменить? [Ilyukhin E.A. Leave, cancel or replace? (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afpersons/ostavit-otmenit-ili-zamenit/>
14. Westin G.G., Cayne N.S., Lee V., Ekstroem J., Yau P.O., Sadek M., Rockman C.B., Kabnick L.S., Berland T.L., Maldonado T.S., Jacobowitz G.R. Radiofrequency and laser vein ablation for patients receiving warfarin anticoagulation is safe, effective, and durable. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020;8(4):610–616. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.11.013. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31987758

Поступила 15.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Ибрагимов Денис Радикович — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, сосудистый хирург; <https://orcid.org/0000-0003-4487-8061>

Минигалиева Эльвира Рашитовна — флеболог, ООО «Клиника современной флебологии»; <https://orcid.org/0009-0005-7296-9552>

Хафизов Азат Рафитович — канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, руководитель клиники, ООО «Клиника современной флебологии»

Олейник Богдан Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, сердечно-сосудистый хирург, ООО «Клиника современной флебологии», <https://orcid.org/0000-0002-4144-3946>

Мурасов Тимур Мансафович — сосудистый хирург, аспирант кафедры факультетской хирургии, ГБУЗ РБ Городская клиническая больница №21, Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-1919-0997> e

Каипов Артур Эрикович — сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ Республиканский кардиологический центр Минздрава РБ, <https://orcid.org/0000-0001-8531-131>

Information about the authors

Denis R. Ibragimov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery of Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, vascular surgeon, <https://orcid.org/0000-0003-4487-8061>

Elvira R. Minigalieva — phlebologist, Clinic of Modern Phlebology, <https://orcid.org/0009-0005-7296-9552>

Azat R. Hafizov — Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Head of the clinic, Clinic of Modern Phlebology

Bogdan A. Oleinik — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, cardiovascular surgeon, Clinic of Modern Phlebology, <https://orcid.org/0000-0002-4144-3946>

Timur M. Murasov — vascular surgeon, postgraduate student of the Department of Faculty Surgery, Ufa City Clinical Hospital No. 21, <https://orcid.org/0000-0002-1919-0997> e

Artur E. Kaipov — cardiovascular surgeon, Republican Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, <https://orcid.org/0000-0001-8531-131>

Боташев Р.Н.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ВЕНОЗНОЙ ТРОФИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ

РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск, Россия

Улучшение результатов лечения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК), осложненной трофическими язвами, является актуальной задачей современной медицины. Длительное рецидивирующее течение заболевания приводит к снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни, а также стойкой инвалидизации больных, лечение которых создает особые экономические проблемы. На сегодняшний день практически отсутствуют эффективные методики консервативной терапии, что приводит к длительному безуспешному ведению таких пациентов. В статье продемонстрировано клиническое наблюдение комплексного лечения пациентки 63 лет с хроническим заболеванием вен нижних конечностей класса С6 (по классификации CEAP). Заключение. Эффективным комплексным методом лечения трофических язв у пациентов с ВБВНК является коррекция нарушений венозной гемодинамики (в нашем случае методом радиочастотной абляции) совместно с первичной хирургической обработкой язвенного дефекта и одновременной аутодермопластикой перфорированным кожным лоскутом.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, комплексное хирургическое лечение, радиочастотная абляция, shave-терапия, трофическая язва.

Для цитирования: Боташев Р.Н. Комплексное лечение пациентки с венозной трофической язвой. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):447–449. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-447-449>

Для корреспонденции: Боташев Ренат Нюралиевич — e-mail: renzik84@mail.ru

Renat N. Botashev

COMPREHENSIVE TREATMENT OF A PATIENT WITH VENOUS TROPHIC ULCER

Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital, Cherkessk, Russia

*Improving the results of treatment for patients with varicose veins in the lower extremities, complicated by trophic ulcers, is an urgent task for modern medicine. A long-term, recurrent course of the disease leads to a reduction in working capacity and deterioration in quality of life, as well as permanent disability for patients, whose treatment causes special economic problems. At present, there are virtually no effective methods for conservative therapy, leading to prolonged unsuccessful treatment of such patients. This article presents the clinical case of a 63-year-old patient undergoing complex treatment for chronic lower limb venous insufficiency of class C6 according to the CEAP classification. **Conclusion.** An effective complex method for treating trophic ulcers in patients with chronic venous disease involves the correction of venous hemodynamic disorders (in this case, through radiofrequency ablation), as well as primary surgical treatment for the ulcerative defect, and simultaneous autodermaplasty with a perforated skin flap.*

Key words: varicose veins of the lower extremities, complex surgical treatment, radiofrequency ablation, shave therapy, trophic ulcer.

For citation: Botashev R.N. Comprehensive treatment of the patient with venous trophic ulcer. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(5–6):447–449. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-447-449>

For correspondence: Renat N. Botashev — e-mail: renzik84@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.02.2024
Accepted 23.04.2024

В настоящее время варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) — одна из наиболее важных медико-социальных проблем, которая связана с высокой заболеваемостью, значимым ухудшением качества жизни пациентов и неудовлетворительными результатами лечения [1, 2]. Это заболевание, постепенно прогрессирующее вплоть до серьезных трофических изменений кожи, которые выявляются, по некоторым данным, у 1–3% населения, часто приводят к инвалидизации, а также значимым государственным затратам на лечение этой группы больных [3, 4].

Около 70% язв нижних конечностей — венозные, изначальной причиной которых является ВБВНК [5, 6]. Увеличение гидростатического давления в результате рефлюкса или обтурации, генетические и другие предрасполагающие факторы эндотелиальной дисфункции приводят к активизации воспалительных процессов, из-

менению структурных компонентов стенок сосудов (коллагена, эластина), клеточных и внеклеточных элементов, что в конечном итоге проявляется венозной недостаточностью, прогрессирующей вплоть до трофических изменений [7–9].

На сегодняшний день практически отсутствуют эффективные методики консервативной терапии, что приводит к длительному безуспешному лечению больных с рецидивирующими трофическими язвами. Вследствие такого подхода хирургическая тактика, направленная на коррекцию нарушений венозной гемодинамики, становится менее эффективной [10]. По некоторым данным, даже при соблюдении всех алгоритмов консервативного и хирургического лечения частота рецидива язвы достигает до 17% в течении первого года [11]. В связи с этим становится особенно актуальным поиск новых методов лечения пациентов с трофическими язвами при ВБВНК.

В статье продемонстрировано клиническое наблюдение успешного комплексного хирургического лечения пациентки 63 лет с хроническим заболеванием вен нижних конечностей класса С6 (по классификации CEAP).

Клиническое наблюдение

Пациентка У., 63 лет, обратилась Карачаево-Черкесскую республиканскую клиническую больницу с жалобами на умеренную боль, отечность, чувство тяжести после длительных статических нагрузок в правой ноге, наличие расширенных подкожных вен, гиперпигментации и трофической язвы в нижней трети правой голени.

Из анамнеза известно, что ВБВНК пациентка страдает более 30 лет. Изначально заболевание проявилось варикозными изменениями вен на ноге, которые ее не беспокоили; состояние постепенно прогрессировало: увеличивалось количество варикозно-расширенных вен, стала усиливаться отечность, цвет кожных покровов в нижней и средней третях голени изменился на темно-коричневый, 6 лет назад появилась трофическая язва. Пациентка наблюдалась хирургом в поликлинике по месту жительства. Регресс заболевания на фоне консервативной терапии не происходил, язва увеличивалась в размерах, изредка отмечалось серозно-геморрагическое отделяемое.

При осмотре правой нижней конечности определяется участок гиперпигментации кожи с липодерматосклерозом и индурацией тканей, отечность (+ 1,5 см на уровне голени в сравнении с левой нижней конечностью), по медиальной поверхности в нижней трети голени и в области голеностопного сустава — трофическая язва размерами 11,0 × 6,0 см, с подрытыми краями, на дне язвы грануляционная ткань с фибрином, серозно-геморрагическим отделяемым, болезненная при пальпации окружающих ее тканей (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). Определяется выраженное варикозное расширение притоков большой подкожной вены (БПВ) на голени. Симптомы Мозеса, Хоманса отрицательные.

Проведено ультразвуковое исследование вен правой нижней конечности, по результатам которого установлена проходимость глубоких вен и состоятельность их клапанного аппарата. В ортостатическом положении пациентки БПВ справа расширена до 8,4 мм, клапаны сафенофemorального соустья несостоятельны, регистрируется тотальный патологический вено-венозный рефлюкс по БПВ. На уровне трофической язвы в нижней трети голени по медиальной поверхности определяется расширенная (до 3,2 мм), несостоятельная перфорантная вена (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Поставлен диагноз: Варикозная болезнь. Варикозное расширение поверхностных вен в бассейне БПВ на правой нижней конечности, несостоятельная перфорантная вена нижней трети правой голени. Открытая трофическая язва правой голени. С6,S, Ep, As,p, Pr GSVa, GSVb, CPV, LI по классификации CEAP.

Первым этапом проведена эндовенозная радиочастотная абляция (РЧА) ствола БПВ от сафенофemorального соустья, абляция перфорантной вены Кокетта. Пункция и катетеризация БПВ проводилась под ультра-

звуковым контролем, радиочастотный катетер установлен на расстоянии 0,5 см от сафенофemorального соустья (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки). Операция прошла успешно. В послеоперационном периоде использовались эластическая компрессия, ранняя активизация пациентки. Проводилась противовоспалительная терапия, перевязки с 0,05% раствором хлоргексидина и 0,25% раствором нитрата серебра. После санации на поверхность язвы накладывали сорбирующие, синтетические и очищающие язвенную поверхность покрытия.

Вторым этапом через 14 дней после РЧА выполнена резекция измененных тканей в области язвенного дефекта до фасции вглубь и до здоровой дермы по краям язвы с последующей аутодермопластикой перфорированным кожным лоскутом (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки). С целью профилактики возможных гнойных осложнений использовали антибактериальные препараты широкого спектра действия (Флемоксин Солютаб 500 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней перед операцией и в течение 5 дней после операции). В послеоперационном периоде пациентка находилась под наблюдением хирурга-флеболога.

Через 2 мес. при контрольном осмотре отмечена эпителизация язвенного дефекта. Жалоб пациентка не предъявляла, пигментация и индурация тканей уменьшились (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки). По результату ультразвукового исследования, реканализации облитерированной БПВ и несостоятельной перфорантной вены голени не выявлено.

При контрольном осмотре через 12 мес. после оперативного вмешательства и комплексного лечения пациентки У. 63 лет рецидива ВБВНК и трофической язвы не произошло. Трофическая язва полностью зажила, отмечена полная эпителизация тканей. Сохранились признаки липодерматосклероза, пигментация и индурация тканей значительно уменьшились. По данным ультразвукового исследования целевые вены полностью облитерированы, без признаков реканализации.

Обсуждение

В настоящее время особенно актуален поиск новых методов консервативной терапии и хирургического лечения пациентов с хроническим заболеванием вен нижних конечностей класса С6 (по классификации CEAP).

При обширных венозных трофических язвах необходимо проведение комплексного лечения с использованием ранней хирургической тактики в целях восстановления нормальной гемодинамики венозного русла. Своевременно оказанное оперативное пособие в сочетании с использованием эластической компрессии, а также адекватное местное лечение дают возможность ускорить процессы регенерации венозных трофических язв.

В Российских и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен эндовенозные термические методы (эндовазальная лазерная облитерация – ЭВЛО, РЧА) представляются как эффективные и безопасные методы лечения пациентов. Они обеспечивают меньшую травматичность операции, снижают риск послеоперационных осложнений, дают

возможность ранней активизации пациента, сокращают срок реабилитационного периода и благодаря этому значительно улучшают качество жизни больных [1, 12].

Приведенное нами клиническое наблюдение комплексного лечения пациентки 63 лет с хроническим заболеванием вен и открытой трофической язвой показало высокую эффективность методики РЧА в коррекции венозной гемодинамики и является примером успешной эпителизации трофической язвы после аутодермопластики.

Достигнута полная облитерация ствола БПВ и несостоятельной перфорантной вены голени. Жалоб со стороны пациента во время проведения операции и в раннем послеоперационном периоде не было. В результате через 2 месяца отмечалась полная эпителизация дефекта с хорошим косметическим эффектом, в течение года наблюдения рецидив ВБВНК отсутствовал.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ВБВНК и открытой трофической язвой устранение рефлюкса на начальном этапе лечения создает идеальные условия для быстрого заживления дефекта. Сочетание РЧА с первичной хирургической обработкой, одновременной аутодермопластикой перфорированным кожным лоскутом и консервативной терапией способствует эффективной эпителизации, снижает риск рецидива заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Камаев А.А., Булатов В.Л., Стойко Ю.М., и др. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен. *Флебология*.

- 2022;16(1):41108. [Kamaev AA, Bulatov VL, Stoiko YuM, et al. Clinical recommendations. Varicose veins. *Phlebology*. 2022;16(1):41108. (In Russian)]. DOI: 10.17116/flebo20221601141
2. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Клиническая флебология. М., ДПК Пресс, 2016. [Shevchenko Y.L., Stoiko Y.M. Clinical phlebology. M., DPK Press, 2016. (In Russian)]
3. Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L., Lee A.J., Fowkes F.G.R. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J. Vasc. Surg.* 2002;36:520e5.
4. Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*. 2003;18:110e22.
5. Tatsioni A., Balk E., O'Donnell T., Lau J. Usual care in the management of chronic wounds: a review of the recent literature. *J. Am. Coll. Surg.* 2007;205:617e24.
6. Nelzen O. Leg ulcers: economic aspects. *Phlebology*. 2000;15:110e4.
7. Raffetto J.D. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review. *Phlebology*. 2016;31(1):56–62.
8. Chi Y.W., Raffetto J.D. Venous leg ulceration pathophysiology and evidence based treatment. *Vasc. Med.* 2015;20:168–81.
9. Pihlaja T., Vanttila L.M., Ohtonen P., Pokela M. Factors associated with delayed venous ulcer healing after endovenous intervention for superficial venous insufficiency. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2022;10(6):1238–1244. DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.07.008
10. Carandina S., Mari C., De Palma M. Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): A long term randomised trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008;35:230–7
11. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Трофические язвы. *Флебология*. М. 2001;519–51 [Saveliev VS, Kiriienko AI, Bogachev VYu. Trophic ulcers. *Phlebology*. M. 2001;519–51 (In Russian)].
12. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int. Angiol.* 2020;39(3):175–240. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6

Поступила 09.02.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторе

Боташев Ренат Нуралиевич — врач, сердечно-сосудистый хирург? Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница

Information about the authors

Renat N. Botashev — doctor, cardiovascular surgeon, Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital

Безменко А.А.¹, Захаров И.С.¹, Шаров В.О.¹, Кладко Д.Ю.¹, Файзуллина Е.К.¹,
Абашин В.Г.², Виноградов А.В.¹

ЭНДОМЕТРИОЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

Одним из отдаленных осложнений оперативных абдоминальных родов является эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР), частота которого составляет 0,03–1,08%. В патогенезе ЭПР ведущее место занимает механическая имплантация эндометрия во время первичной операции. Наряду с клиническими проявлениями в диагностике данного послеоперационного осложнения важное место занимают методы лучевой диагностики — ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. При дифференциальной диагностике необходимо исключать шовные гранулемы, гематомы, фибромы, грыжи, липомы, серомы, абсцессы, злокачественные и другие новообразования мягких тканей в области послеоперационного рубца. В представленной статье приводится описание клинического случая ЭПР у двух пациенток, ранее перенесших операцию кесарева сечения. Адекватное хирургическое удаление эндометриоидных инфильтратов с последующей абдоминопластикой позволило избежать рецидивов ЭПР с формированием оптимального косметического эффекта. В настоящее время с целью профилактики возникновения ЭПР после оперативных родов рекомендуется смена перчаток после извлечения последа и перед восстановлением целостности передней брюшной стенки, а также ограничение краев раны от брюшной полости.

Ключевые слова: эндометриоз; послеоперационный рубец; инфильтративный эндометриоз рубцов; кесарево сечение; абдоминальные оперативные роды; осложнения кесарева сечения; осложнения родоразрешающих операций.

Для цитирования: Безменко А.А., Захаров И.С., Шаров В.О., Кладко Д.Ю., Файзуллина Е.К., Абашин В.Г., Виноградов А.В.

Эндометриоз послеоперационного рубца. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):450–453.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-450-453>

Для корреспонденции: Захаров Игорь Сергеевич — e-mail: isza@mail.ru

Alexandr A. Bezmenko¹, Igor S. Zakharov¹, Vladimir O. Sharov¹, Diana Yu. Kladko¹, Ekaterina K. Fayzullina¹,
Victor G. Abashin², Alexey V. Vinogradov¹

ENDOMETRIOSIS OF A POSTOPERATIVE SCAR

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

One of the long-term complications of abdominal surgery is endometriosis of the postoperative scar (EPS). The frequency of this condition is 0.03–1.08%. Mechanical implantation of endometrium during primary surgery plays a leading role in the pathogenesis of EPS. Together with clinical manifestations, ultrasound and magnetic resonance imaging are important diagnostic tools for this postoperative complication. Differential diagnosis requires excluding suture granulomas, hematomas, fibroids, hernias, lipomas, seromas, abscesses, and other malignant and benign soft tissue tumors in the area of the scar. This article describes a case of EPS in two women who had undergone cesarean section. Adequate removal of endometrial infiltrates, followed by abdominoplasty, allowed them to avoid recurrence and achieve optimal cosmetic results. Currently, in order to prevent the occurrence of EPS after surgical delivery, it is recommended to change gloves after removing the afterbirth and before restoring the integrity of the anterior abdominal wall, as well as limiting the edges of the wound to the abdominal cavity.

Key words: endometriosis; scar endometriosis; infiltrative endometriosis of scars; caesarean section; abdominal surgical delivery; complications of caesarean section; complications of delivery operations.

For citation: Bezmenko A.A., Zakharov I.S., Sharov V.O., Kladko D.Yu., Fayzullina E.K., Abashin V.G., Vinogradov A.V. Endometriosis of a postoperative scar. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(5–6):450–453.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-450-453>

For correspondence: Zakharov Igor Sergeevich — e-mail: isza@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.01.2024

Accepted 23.01.2024

В настоящее время отмечается общемировая тенденция к увеличению частоты родоразрешений путем операции кесарева сечения. Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения в 2021 г. данный показатель достиг 21% от общего количества родов, при этом прогнозируется, что к 2030 г. почти треть (29%) всех родов будет завершаться оперативно [1]. Одним из отдаленных осложнений кесарева сечения, оказыва-

ющим влияние на качество жизни пациенток, является эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР), частота которого составляет 0,03–1,08% [2–10].

При рассмотрении патогенеза ЭПР большинство авторов придерживается теории механической имплантации эндометрия во время первичной операции [3–5, 10–13]. Согласно данной теории, значительное количество горизонтально направленных пространств

и активация ангиогенеза в толще рассеченных тканей способствуют внедрению клеток эндометрия в подкожно-жировую клетчатку, апоневроз и мышцы, что приводит к развитию очагов эндометриоза. Также следует учитывать влияние гормональных, иммунологических механизмов, метаплазии и наличия сопутствующих факторов, таких как ожирение, эндометриоз в анамнезе и перенесенные гинекологические операции [2, 4, 10]. Научная и практическая значимость проблемы формирования ЭПР, а также дискуссия в отношении вопросов хирургического лечения данной патологии определили необходимость публикации представленных ниже клинических случаев эндометриоза послеоперационных рубцов.

Клинический случай № 1

Пациентка З., 31 год, поступила с жалобами на болезненное объемное образование, локализованное в толще передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца. Три года назад была проведена операция кесарева сечения. Спустя год после оперативных родов пациентка в проекции кожного послеоперационного рубца обнаружила болезненное уплотнение справа. Болевые ощущения были ассоциированы с менструацией. При объективном осмотре кожа над новообразованием имела синюшный оттенок.

По результатам магнитно-резонансной томографии малого таза выявлено внеорганное объемное образование передней брюшной стенки размерами 38×37 мм (предположительно эндометриоидной природы).

Поставлен диагноз: экстрагенитальный эндометриоз, эндометриоидный инфильтрат передней брюшной стенки.

Пациентка была госпитализирована в клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где проведено хирургическое лечение. Двумя окаймляющими разрезами кожи длиной 10 см иссечен эндометриоидный инфильтрат передней брюшной стенки вместе с площадкой кожи и участком апоневроза, интимно припаянным к инфильтрату. Дефект передней брюшной стенки составил 10×10 см, апоневроз — 5×5 см. Апоневроз ушит отдельными узловыми швами. Учитывая выраженный дефект тканей передней брюшной стенки, выполнена абдоминопластика: проведена мобилизация кожно-подкожно-фасциального лоскута до пупочного кольца с дополнительным иссечением избытка кожи и мягких тканей передней брюшной стенки. Выполнено послойное ушивание операционной раны. Осложнений не было.

Описание макропрепарата (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки): эндометриоидный инфильтрат передней брюшной стенки (размерами 8×6 см, плотной хрящеподобной консистенции, на разрезе — ткань ячеистой структуры с «шоколадным» содержимым).

Результат прижизненного патоморфологического исследования: гистологический материал представлен фрагментами фиброзной ткани с фокусами эндометриоидных желез, окруженных цитогенной стромой. Заклю-

чение: экстрагенитальный эндометриоз послеоперационного рубца.

На рис. 2 (см. 4-ю стр. обложки) продемонстрирован внешний вид передней брюшной стенки пациентки З. спустя два года после проведенного хирургического лечения ЭПР.

Клинический случай № 2

Пациентка Г., 39 лет, обратилась в клинику акушерства и гинекологии с жалобами на опухолевидное болезненное образование в области послеоперационного рубца на передней брюшной стенке (рис. 3, см. 4-ю стр. обложки).

В анамнезе: трижды проводилось родоразрешение путем операции кесарева сечения. Через два года после последней операции женщина стала отмечать уплотнение в толще передней брюшной стенки, а также боли в подпупочной области справа, в связи с чем поступила в хирургический стационар, где была выполнена трепанобиопсия новообразования. В результате был получен фрагмент стромальной ткани с подлежащей подкожно-жировой клетчаткой с наличием немногочисленных эндометриоидных желез с перигландулярной цитогенной стромой и макрофагами между пучками грубоволокнистой фиброзной ткани рубцового типа. Заключение: эндометриоз передней брюшной стенки в зоне фиброзного рубца.

Учитывая результат гистологического исследования, пациентка была направлена в гинекологический стационар с целью хирургического лечения ЭПР. Согласно намеченному плану, в асептических условиях под общей анестезией двумя полулунными разрезами иссечен участок кожи над инфильтратом размерами 9×7 см. Дополнительно иссечен послеоперационный рубец длиной 17 см. Инфильтрат интимно врос в фасцию наружной косой мышцы живота (рис. 4, см. 4-ю стр. обложки). Острым путем был иссечен мягкотканый фрагмент передней брюшной стенки (подкожно-жировая клетчатка, апоневроз, фрагмент наружной косой мышцы живота, предбрюшинная жировая клетчатка, брюшина вместе с эндометриоидным образованием). Учитывая выраженный дефект апоневроза, был установлен сетчатый имплант. В связи с обширным дефектом мягких тканей передней брюшной стенки (рис. 5, см. 4-ю стр. обложки) проведена миниабдоминопластика.

Описание макропрепарата: мягкотканый фрагмент передней брюшной стенки с эндометриоидным инфильтратом размерами 9×8 см плотной ячеистой консистенции на разрезе — отправлен на гистологическое исследование (рис. 6, см. 4-ю стр. обложки).

Результат прижизненного патоморфологического исследования: гистологический материал представлен фрагментами фиброзной ткани с фокусами эндометриоидных желез, окруженных цитогенной стромой. Заключение гистологического исследования: экстрагенитальный эндометриоз послеоперационного рубца.

Послеоперационный период у пациентки протекал без особенностей, заживление раны происходило первичным

натяжением. После выписки из гинекологического стационара проводилась оценка отдаленных послеоперационных результатов, в ходе которой отмечено отсутствие рецидива эндометриоза послеоперационного рубца.

Обсуждение

Частота возникновения эндометриоза послеоперационного рубца увеличивается вследствие роста частоты оперативных родов, что требует выработки общей стратегии мероприятий, направленных на снижение риска формирования и рецидивирования указанного осложнения. Так, смена перчаток после извлечения последа и перед восстановлением целостности передней брюшной стенки, отграничение краев раны от брюшной полости могут быть эффективными способами снижения частоты формирования эндометриоза послеоперационного рубца [2, 13].

Представляют научный и практический интерес случаи ЭПР, диагностируемые спустя несколько лет после проведенного оперативного абдоминального родоразрешения. Как правило, основной жалобой больных с указанной локализацией эндометриоза является циклический болевой синдром в области послеоперационного рубца. Кроме того, пациентки отмечают уплотнение в области рубца в толще передней брюшной стенки.

В качестве предоперационной диагностики показано использование дополнительных методов, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, аспирационная биопсия. Эндометриоидный очаг визуализируется в виде округлого кистозно-солидного образования, характеристики которого могут варьировать в зависимости от различных фаз менструального цикла [10, 11]. При дифференциальной диагностике необходимо исключать шовные гранулемы, гематомы, фибромы, грыжи, липомы, серомы, абсцессы, злокачественные и другие новообразования мягких тканей в области послеоперационного рубца.

Адекватность объема оперативных вмешательств продемонстрированных клинических случаев подтверждается отсутствием рецидивов эндометриоза, послеоперационных грыж и оптимальным косметическим эффектом. Для достижения указанных результатов необходимо не только выполнять широкое иссечение эндометриоидного инфильтрата, но и производить восполнение дефекта передней брюшной стенки кожно-подкожным мышечным лоскутом либо сетчатым протезом, выполняя абдоминопластику [3, 4].

Заключение

В клинической практике с эндометриозом послеоперационного рубца сталкиваются не только врачи-акушеры-гинекологи и хирурги, но и врачи общей практики, терапевты. Позднее проявление клинической картины ЭПР вызывает определенные трудности в дифференциальной диагностике. Следует соблюдать повышенную настороженность относительно ЭПР у пациенток с циклическими болями в области послеоперационного рубца после акушерских и гинекологических оператив-

ных вмешательств, в частности кесарева сечения. Своевременная диагностика данного послеоперационного осложнения позволяет проводить адекватное лечение. При этом хирургическое вмешательство является единственным оптимальным методом лечения эндометриоидного инфильтрата, сформировавшегося после оперативного родоразрешения, имея минимальную вероятность возникновения рецидивов при соблюдении правил хирургической техники.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access. World Health Organization (WHO). [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access> (accessed June 16, 2021)
2. Durairaj A., Sivamani H., Panneerselvam M. Surgical scar endometriosis: an emerging enigma. *Cureus*. 2023;15(2):e35089. DOI: 10.7759/cureus.35089
3. Barczyński B., Sobstyl M., Frąszczak K., Sobstyl A. Caesarean Scar Endometriosis May Require Abdominoplasty. *Clin. Med. Insights Case Rep.* 2021;(14):11795476211027666. DOI: 10.1177/11795476211027666
4. Sengul D., Sengul I., Soares Junior J.M. Caesarean section scar endometriosis: quo vadis? *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2022;68(1):1–2. DOI: 10.1590/1806-9282.20211074
5. Purbadi S., Purwoto G., Winarto H., Nuryanto K.H., Scovani L., Sotarduga G.E. Case report: Caesarean scar endometriosis — a rare entity. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2021;(85):106204. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106204
6. Захаров И.С., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Беглова А.Ю., Демьянова Т.Н., Додонова Г.Х. Эндометриоз послеоперационного рубца (клинический случай). *Consilium Medicum*. 2018;20(6):57–59. [Zaharov I.S., Mozes V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Beglova A.Yu., Demyanova T.N., Dodonova G.Kh. Endometriosis of the postoperative scar (clinical case). *Consilium Medicum*. 2018;20(6):57–59. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.57-59
7. Ищенко А.И., Ищенко А.А., Брюнин Д.В., Малюта Е.Г., Хохлова И.Д., Джибладзе Т.А., Горбенко О.Ю., Гадаева И.В., Асambaева А., Бабуринов Д.В. Инфильтративный эндометриоз рубцов после родоразрешающих операций. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(2):138–141. [Ishchenko A.I., Ishchenko A.A., Bryunin D.V., Malyuta E.G., Khokhlova I.D., Dzhibladze T.A., Gorbenko O.Yu., Gadaeva I.V., Asambaeva A., Baburin D.V. Infiltrative scar endometriosis after delivery operations. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(2):138–141. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726167820232138141
8. Баклыгина Е.А., Пчелинцев В.В., Приступа Е.М., Маркин А.В. Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки. *Гинекология*. 2023;25(1):112–115. [Baklygina E.A., Pchelintsev V.V., Pristupa E.M., Markin A.V. Endometriosis of the surgical scar of the anterior abdominal wall. Case report. *Gynecology*. 2023;25(1):112–115. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201877
9. Печеникова В.А., Акопьян Р.А., Данилова А.С., Петровская Н.Н. Эндометриоз послеоперационного рубца: особенности клинического течения, диагностики, лечения и результатов морфологического исследования операционного материала. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(3):21–30. [Pechenikova V.A., Akopyan R.A., Danilova A.S., Petrovskaya N.N. Postoperative scar endometriosis: the clinical course, diagnosis, treatment, and the morphological examination of surgical material. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(3):21–30. (In Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD103015
10. Tatli F., Gozeneli O., Uyanikoglu H., Uzunkoy A., Yalcin H.C., Ozgonul A., Bardakci O., Incebiyik A., Guldur M.E. The clinical characteristics and surgical approach of scar endometriosis: A case series of 14 women. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2018;18(3):275–278. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2659
11. Мишина А.Е., Гладун С.Е., Заставницкий Г.М., Мишин И.В. Эндометриоз послеоперационного рубца. *Новости хирургии*.

- 2013;21(3):116–119. [Mishina A.E., Gladun S.E., Zastavniy G.M., Mishin I.V. Endometriosis in postoperative scar. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(3):116–119. (In Russian)].
12. Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Линде В.А., Кузнецова И.А., Татарова Н.А., Ажимова Ш.М., Дерий Э.К., Воскресенская Ю.Л. Эндометриоз послеоперационного рубца (клиническое наблюдение). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(4):101–106. [Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Linde V.A., Kuznetsova I.A., Tatartova N.A., Azhimova S.M., Derii E.K., Voskresenskaya Y.L. Postoperative scar endometriosis (clinical observation). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(4):101–106. (In Russian)]. DOI: 10.17816/jowd694101-106
13. Буянова С.Н., Глебов Т.А., Бабунашвили Е.Л. Эндометриоз передней брюшной стенки и промежности после родоразрешения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):89–93. [Buyanova S.N., Glebov T.A., Babunashvili E.L. Endometriosis of the anterior abdominal wall and perineum after delivery. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):89–93. (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20222206189].

Поступила 09.01.2024

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторах

Безменко Александр Александрович — канд. мед. наук, доцент, врач-начальник кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>

Захаров Игорь Сергеевич — д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Шаров Владимир Олегович — врач гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова.

Кладко Диана Юрьевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова.

Файзуллина Екатерина Константиновна — врач гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова.

Абашии Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <https://orcid.org/0000-0002-8199-5315>

Виноградов Алексей Вячеславович — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0009-0005-7443-7680>

Information about the authors

Alexander A. Bezmenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Igor S. Zakharov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Vladimir O. Sharov — Doctor of the Gynecological Department of the Clinic of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Diana Yu. Kladko — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Ekaterina K. Fayzullina — Doctor of the Gynecological Department of the Clinic of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, doctor of the Advisory Department of Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk

Alexey V. Vinogradov — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Дискуссия

© МАКАРОВА Н.А., 2024

Макарова Н.А.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕРРОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Течение хронических неинфекционных заболеваний часто сопровождается развитием коморбидных состояний. При хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек особое внимание привлекают дефицит железа и анемия. В качестве профилактики и лечения анемии, способствующей прогрессированию структурных изменений в жизненно важных органах, стали широко использоваться внутривенные препараты железа. Однако попытки внедрения высокодозной внутривенной ферротерапии в качестве рутинной стратегии компенсации дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью с анемией и без анемии вызывают вопросы, которые связаны с поиском ориентиров в диагностике железodefицитных состояний, целей и условий проведения ферротерапии. В статье для обоснования выбора стратегии и тактики ферротерапии у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек рассматриваются влияния совокупности противодействующих факторов (воспаления, гипоксии) на примере собственных исследований системы эритрона, его гуморальных регуляторов и обмена железа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; коморбидность; анемия; баланс железа; дефицит железа; ферротерапия.

Для цитирования: Макарова Н.А. Ретроспективный анализ результатов ферротерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):454–467.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-454-467>

Для корреспонденции: Макарова Надежда Александровна — e-mail: makarova.nadezhdachel@mail.ru

Nadezhda A. Makarova

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FERROTHERAPY METHODOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The course of chronic non-infectious diseases is often accompanied by the development of comorbid conditions. In chronic heart failure and chronic kidney disease, special attention is drawn to iron deficiency and anemia. Intravenous iron preparations have become widely used for the prevention and treatment of anemia. Their use contributes to the progression of structural changes in vital organs. However, attempts to implement high-dose intravenous ferrotherapy as a routine strategy for compensating iron deficiency in patients with heart failure, with or without anemia, raise questions related to the search for diagnostic markers of iron deficiency states, goals, and conditions for its use. The article discusses the influences of a combination of opposing factors (inflammation, hypoxia) on the erythron system, its humoral regulators, and iron metabolism based on the author's own research to justify the choice of strategy and tactics for ferrotherapy in patients with heart failure and chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease; chronic heart failure; comorbidity; anemia; iron balance; iron deficiency; ferrotherapy.

For citation: Makarova N.A. Retrospective analysis of ferrotherapy methodology in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):454–467. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-454-467>

For correspondence: Nadezhda A. Makarova — e-mail: makarova.nadezhdachel@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.09.2023
Accepted 26.03.2024

На протяжении последних десятилетий актуальной проблемой мирового здравоохранения остается рост сочетанных форм хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. В первую очередь это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, расстройствам питания, нарушениям обмена веществ и сахарному диабету. Они формируют современный фенотип пациента с дисфункцией многих жизненно важных органов и систем.

Особо следует отметить (рис. 1) сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП).

Широкие возможности современной медикаментозной коррекции позволяют пациентам доживать до тесной ассоциации основного патологического процесса с анемией. Развитие анемии способствует ускоренному прогрессированию структурных изменений в сердеч-

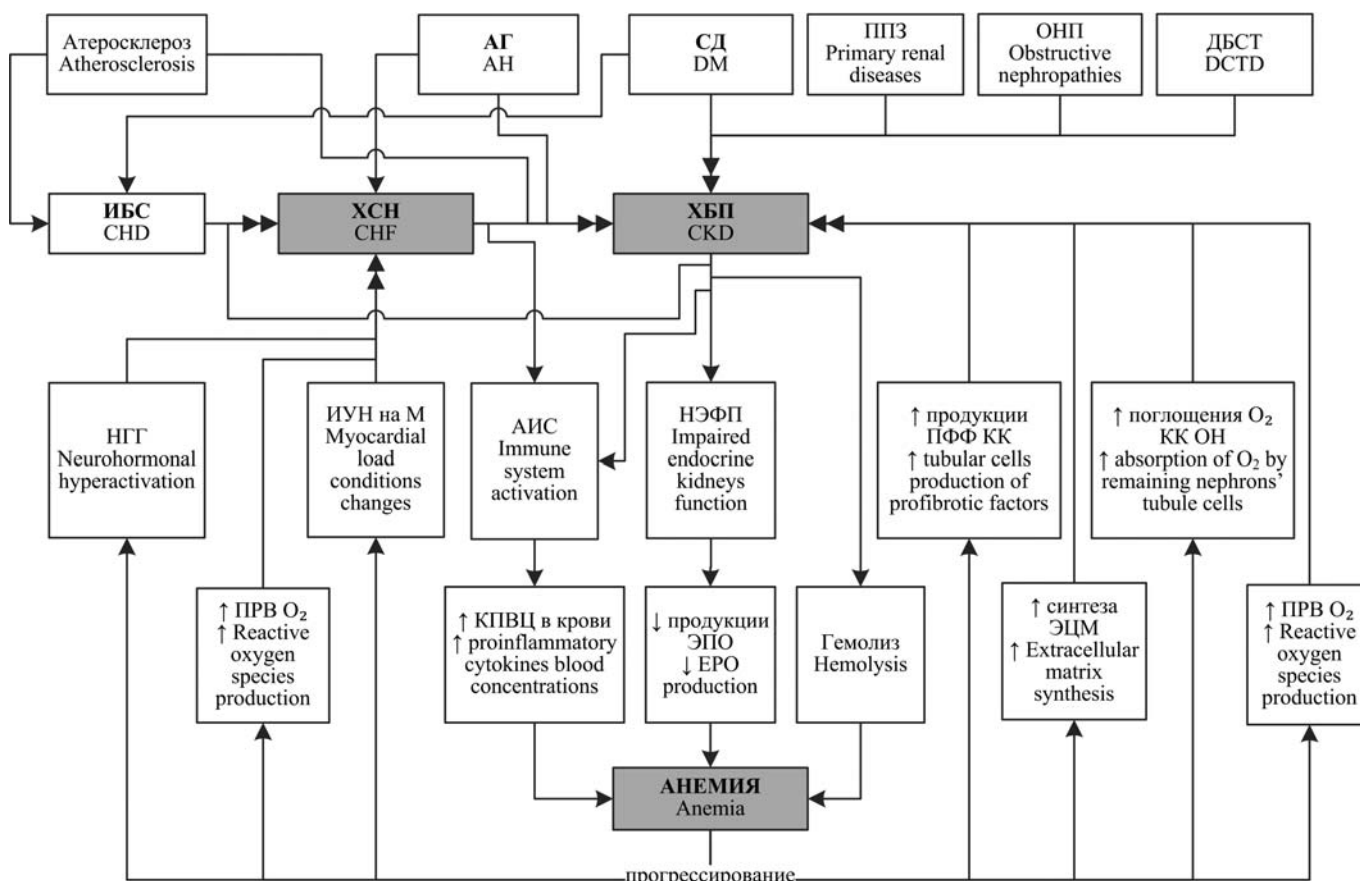


Рис. 1. Формирование сочетанной формы ХСН, ХБП и анемии

Примечания: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ДБСТ — диффузные заболевания соединительной ткани; ЭПО — эритропоэтин.

Fig. 1. The formation of a combined form of CHF, CKD and anemia

Notes: DM — diabetes mellitus; AH — arterial hypertension; CHD — coronary heart disease; CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease; DCTD — diffuse connective tissue diseases; EPO — erythropoietin.

ной мышце и почках (рис. 1), что значительно повышает риск возникновения неблагоприятных событий [2–4]. Лечебные рекомендации по коррекции анемии при ХСН и ХБП активно обсуждаются как на Российских, так и на международных конференциях. Активизировалось углубленное изучение механизма анемического синдрома в стремлении ранжировать влияние отдельных участников.

Ретроспективный анализ накопленного материала по анемии при ХСН и ХБП позволяет сделать вывод о том, что длительное время в пределах замкнутого круга происходит постоянное перемещение центра тяжести с одних патогенетических факторов на другие. В свое время внедрение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина создало иллюзию радикального решения проблемы на практике. Однако опыт их применения показал недостижимость изменения ключевых лабораторных показателей и отсутствие устойчивого позитивного влияния на продолжительность жизни обеих категорий пациентов. Кроме того, нарастает уровень рисков, связанных с лечением (увеличение вязкости крови, тромбообразование) [5, 6]. Как следствие, современные клинические рекомендации по нефрогенной анемии ориентированы на индивидуализацию начальных и под-

держивающих доз, а также кратность введения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) [7]. В то же время ЭСП исключены из ведущих положений по лечению анемии на фоне ХСН [8–10].

Сейчас ведущее место в комплексе лечебных мероприятий при анемии и дефиците железа у данных категорий пациентов заняли внутривенные препараты железа, ранее показавшие кратковременный положительный эффект [11, 12]. Заявление, что в 60% случаев можно достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина недиализируемым пациентам путем внутривенного введения препаратов железа без сопутствующей терапии [13], выглядит обнадеживающим. Вместе с тем в вопросе ферротерапии у пациентов с ХБП все сводится в конечном итоге к индивидуальному выбору способа и режима ее проведения наравне со стремлением минимизировать эффективные дозы [7, 14]. Этому находят веское объяснение в виде недостаточной изученности последствий повышенного уровня сывороточного ферритина и сохраняющейся неопределенности инструментов управления эффективностью вводимого железа [14, 15].

Эффективность внутривенной ферротерапии у пациентов ХСН с различными значениями фракции выброса (ФВ) левого желудочка проявляет себя в улучшении

качества жизни — повышении выносливости, снижении частоты госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [16–19]. Однако новые положения по лечению дефицита железа и анемии, ассоциированных ХСН [8–10, 20], к сожалению, остаются немногочисленными, аналогично ситуации с ХБП.

Следует отметить, что существующая внутривенная форма ферротерапии довольно расплывчата. Упрощенный выбор основных дозозависимых критериев — масса тела пациента, уровень гемоглобина в крови — не отражает всей многогранной картины изменений в системном балансе железа [20, 21]. Современные высокодозные внутривенные препараты железа — железа (III) карбомалятозат, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — рассчитаны на коррекцию железодефицитной анемии путем быстрого насыщения организма железом. Они позволяют обеспечить обязательные метаболические условия эритропоэзу перед или на фоне применения ЭСП, ускорить ответ кроветворной системы при значительных кровопотерях и поддерживать эритроциты в случаях продолжающихся кровотечений, предполагаемых оперативных вмешательств. Все это имеет первостепенное значение для ограниченного круга клинических ситуаций. Кроме того, сама лечебная процедура должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста, несмотря на заявленный высокий профиль безопасности (из инструкции производителя). В кардиологической среде продолжают настойчивые попытки внедрить препарат железа

(III) карбоксимальтозат в качестве рутинного компонента стратегии компенсации дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью. Такие действия могут быть оправданы при отработанных концептуальных положениях ферротерапии.

Конечные цели лечения дефицита железа при ХСН и ХБП

Если рассматривать целью внутривенной ферротерапии быстрое пополнение клеточного и внеклеточного фондов железа до физиологических объемов (рис. 2), то ее нерациональность видна у лиц, находящихся в большинстве случаев на рубеже пожилого и преклонного возраста и имеющих нарушение многих функций. При железодефицитных состояниях тканевое железо будет снижаться с меньшей вероятностью, чем гемоглобин, ферритин и гемосидерин [22]. Кроме того, результаты собственных проведенных исследований с участием 84 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показали, что при различных формах заболевания без сердечной недостаточности, в сочетании с ней и с ХБП создаются индивидуальные балансные соотношения ингибиторов (в частности, фактора некроза опухолей α — ФНО- α) и стимуляторов эритропоэза [23]. При этом почти у 60% пациентов с хронической ИБС, ХСН и ХБП они были связаны с увеличением уровня эритропоэтина (ЭПО) в крови.

Значения коэффициента количественных соотношений ЭПО/ФНО- α статистически значимо коррелировали с уровнями гемоглобина в крови пациентов. Предпо-

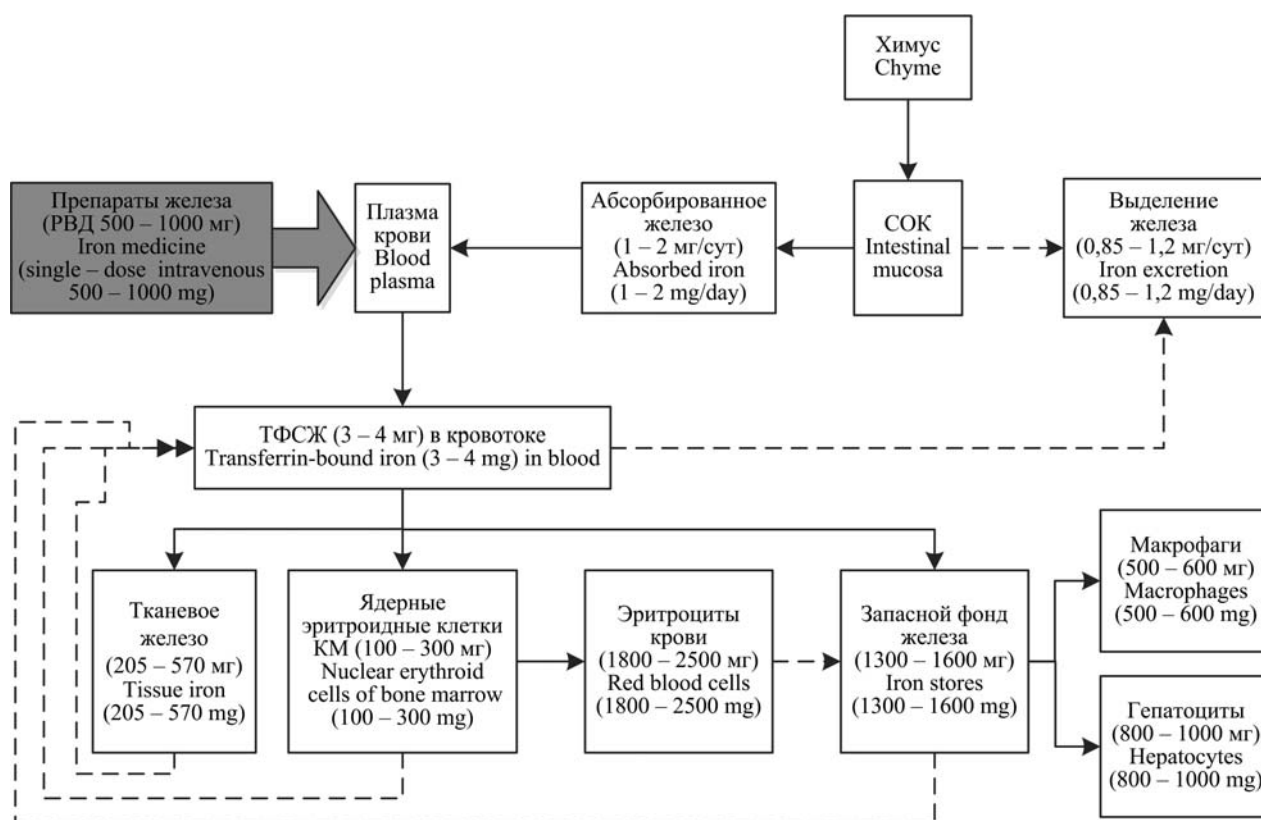


Рис. 2. Распределение железа в различных пулах организма

Fig. 2. Distribution of iron in various pools of the body

жительно, новые балансные соотношения гуморальных регуляторов стремились поддерживать оптимальными газотранспортные возможности крови под текущее состояние насосной функции сердца и интенсивность течения биосинтетических и окислительных процессов в организме. Это объясняется тем, что с увеличением количества эритроцитов (повышением гематокрита) существенно изменяется вязкость крови и может вдвое ухудшиться общий эффект транспорта кислорода из-за снижения минутного объема кровообращения [24]. Дополнительно к указанному, компенсаторный механизм модифицирования эритропоэза снижает расход энергии сердечной мышцы на продвижение крови по сосудам. Следовательно, мы имеем дело с проявлением долгосрочной адаптационной стратегии организма. Под патологически измененное количество эритроцитов создается новый уровень баланса железа, отличный от здорового организма. С диалектической точки зрения, любой патологический процесс представляет собой нарушение структурных связей между какими-либо системными уровнями организма, проявляющееся в нарушении функций, связывающих этот системный уровень со структурой более высокой по уровню среды, воспринимаемое как частное или общее патологическое состояние организма [25].

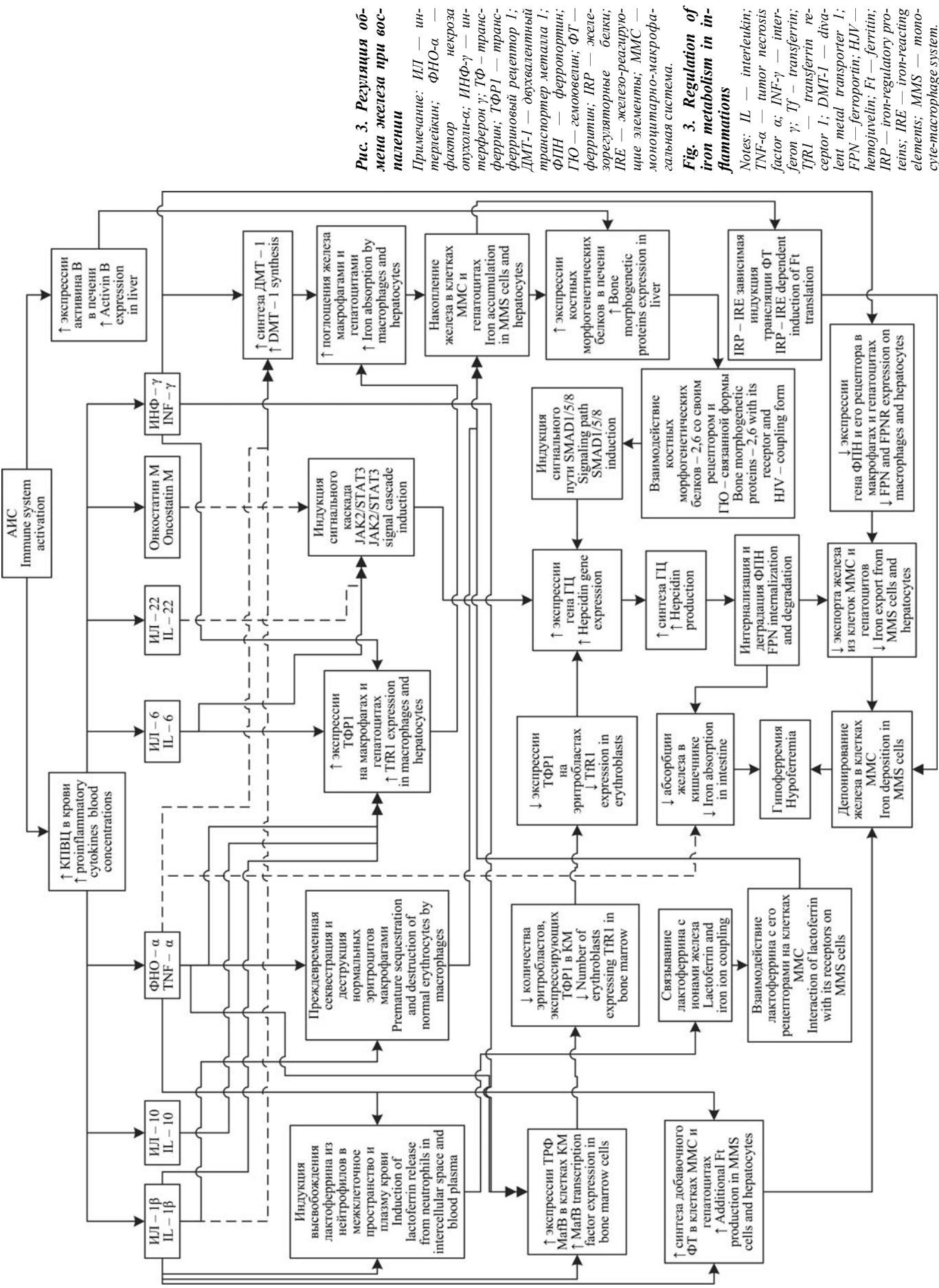
Недостижимость полной компенсации дефицита железа у данной категории лиц становится окончательно понятной, если обратиться к действующим в условиях воспаления и гипоксии ключевым факторам, их клеточным механизмам и системным эффектам (рис. 3 и 4).

При воспалении она усугубляется тем, что развитие гипоферремии носит целенаправленный характер из-за перекрестных и дублирующих гуморальных влияний (рис. 3). Однако приведенные факторы — это небольшая часть участников процесса регуляции. В геноме человека имеется более 230 генов, белки которых вовлечены в метаболизм железа или необходимы для проявления его биологических функций [26]. На системный гомеостаз железа оказывают влияние и железы внутренней секреции, играющие ведущую роль в адаптации организма [27–30].

Если рассматривать в качестве главной цели ферротерапии восстановление содержания гемоглобина в крови, то следует принимать во внимание результаты крупных рандомизированных исследований, неожиданно продемонстрировавшие негативные последствия кардинальной коррекции анемии при ХБП. В итоге был установлен более низкий по сравнению с физиологической нормой целевой уровень гемоглобина у данной категории пациентов — не более 120 г/л [31]. Для пациентов с ХСН и анемией имеются лишь рекомендации о прекращении внутривенной ферротерапии, когда значения его будут превышать 150 г/л [20, 21]. Даже в фундаментальном руководстве по гематологии подчеркивается необходимость в оптимальном целевом уровне гемоглобина при хронических заболеваниях [32], который на сегодняшний день для пациентов ХСН с коморбидностью не установлен.

Критерии дифференциальной диагностики железодефицитных состояний

Продолжается широкая дискуссия о гетерогенности сидеропении. Исследования функционально-морфологических особенностей состояний, ассоциированных с железодефицитным эритропоэзом, позволили гематологам выделить четыре формы: абсолютный дефицит железа, депонирование железа («блокада железа» от англ. *sequestration, retention*) на фоне воспаления или инфекции, функциональный дефицит железа и наследственные железодефицитные синдромы [33, 34]. Заметный прогресс в вопросах патогенеза железодефицитных состояний не внес ясности в кардинальное решение вопросов дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ХСН и ХБП. Информативность большинства из более чем 20 показателей, отражающих состояние обмена железа, не оправдала ожиданий. Взамен были предложены различные комбинации из 2–4 наиболее чувствительных параметров, в числе которых оказались ферритиновый индекс и поправочные коэффициенты к уровням ферритина (ФТ), учитывающие активность воспаления [30, 35, 36]. Однако отсутствие устойчивых положительных результатов явилось препятствием для широкого внедрения их в практику. Причину, вероятно, следует искать в том, что ферритиновый индекс был разработан на ограниченной группе ($n = 129$) без учета гендерных различий [37]. Кроме того, до сих пор не стандартизирован метод определения растворимого трансферринового рецептора (рТФР), входящего в него. Весьма сомнительной выглядит попытка прямой экстраполяции поправочных коэффициентов к уровням ФТ на все многообразие процессов, характеризующихся гиперферритинемией (заболевания печени, метаболический синдром, инфаркт миокарда, тиреотоксикоз и др.). Стоит отметить также широкий диапазон значений физиологической нормы сыровоточного ФТ (20–250 мкг/л для мужчин, 12–150 мкг/л для женщин), заставляющий задуматься о корректности выбранного ориентира [38]. Надежность ФТ и коэффициента насыщения трансферрина железом в качестве основного инструмента диагностики дефицита железа при сердечной недостаточности давно вызывает сомнение у части исследователей [21, 39, 40]. Заявленные как общепринятые диагностические критерии (уровень ферритина ниже 100 мкг/мл или уровень ферритина 100–299 мкг/л совместно с насыщением трансферрина железом менее 20% [8]) на деле характеризуются чувствительностью до 82% и специфичностью до 72% [39]. В результате возникает соблазн активно выдвигать то один доминантный параметр, то другой, например, коэффициент насыщения трансферрина железом, показавший при своих низких значениях высокий риск госпитализации и смертности среди пациентов с ХСН и анемией [41]. То же самое касается и определенной категории пациентов с ХБП [42]. Сейчас вернулись к обсуждению диагностической эффективности уровней рТФР у пациентов с ХСН [43], зависящих наряду с количеством функционального железа



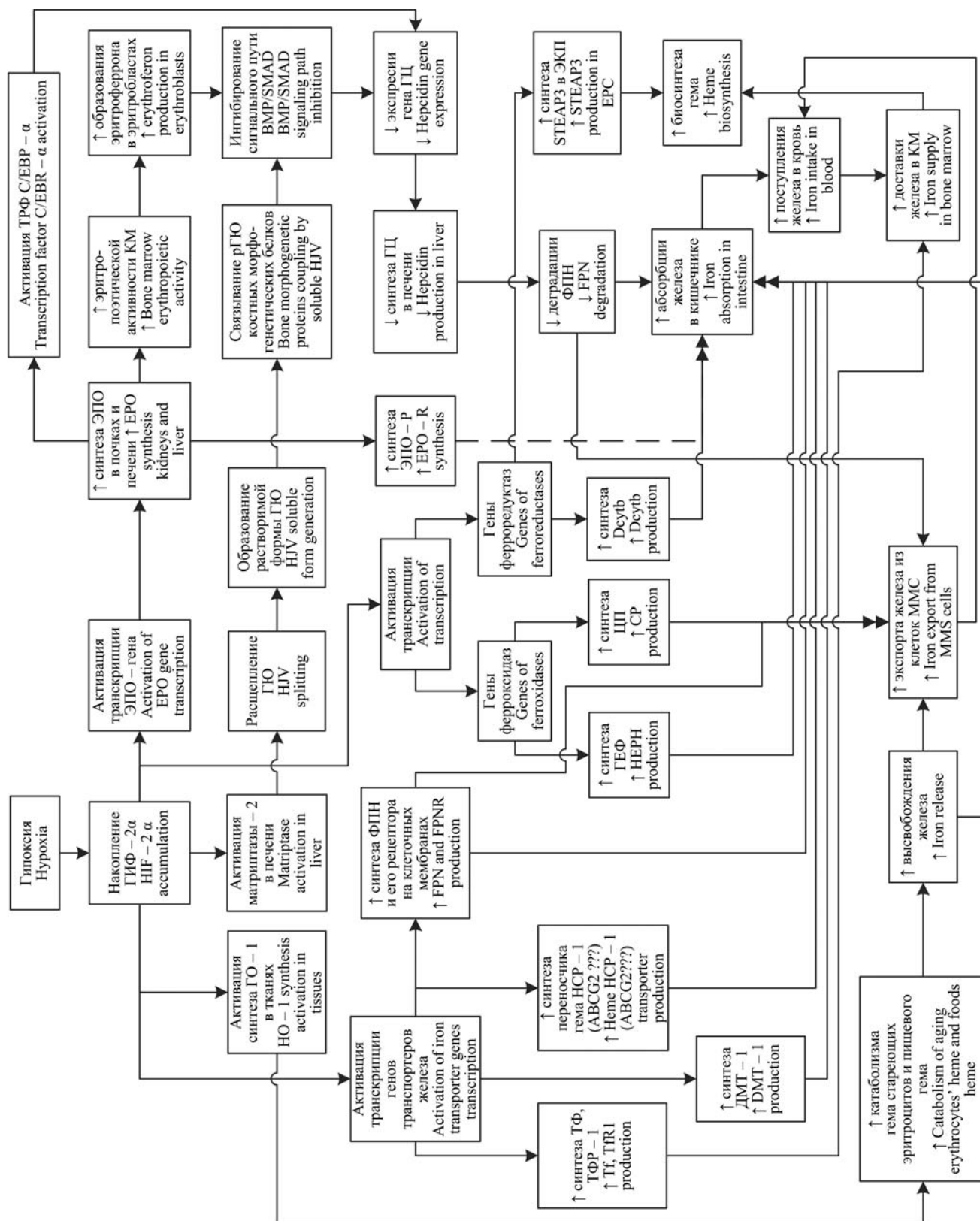


Fig. 4. Regulation of iron metabolism in hypoxia

Notes: EPO — erythropoietin; EPO-R — erythropoietin receptor; HJV — hemojelvin; FPN — ferroportin; MMS — monocyte-macrophage system; EPC — erythroid progenitor cells; HO-1 — heme-oxygenase 1; HIF2 α — hypoxia induced factor 2 α ; Tf — transferrin; TfR — transferrin receptor-1; DMT-1 — divalent metal transporter 1; Dcyb — duodenal cytochrome b; CP — ceruloplasmin; HEPH — hephaestin.

от возраста, этнической принадлежности и активности эритропоэза (угнетение при воспалении) [30]. Последнее предложение, расширяющее возможности неинвазивной оценки доступности железа эритроидным клеткам костного мозга (новые эритроцитарные индексы и ретикулоцитарные показатели), обладает серьезными логистическими ограничениями из-за дорогостоящего оборудования и необходимости в быстрой доставке материала для исследования [14]. Кроме того, не разработаны системы стандартизации измерений у конкретных нозологических групп (в частности ХБП, воспалительных заболеваний кишечника [44, 45]).

Дальнейшие попытки поиска единичных высокоспецифичных лабораторных критериев, позволяющих дифференцировать абсолютный и функциональный дефицит железа у больных ХСН и ХБП, представляются бесперспективными с точки зрения возможного присутствия до 85% случаев сочетанных форм [46]. Необходимо разработать гибкий комплекс клинико-лабораторных данных как систему показаний к внутривенной ферротерапии, способную отражать соответствующую форму коморбидности и количество коморбидных состояний при ХСН.

Общепринятая терминология

Обращают на себя внимание недостатки существующей терминологии дефицита железа. Термин «функциональный дефицит железа» толкуется неоднозначно. Большинство исследователей под ним понимается недостаточное поступление железа в эритроидные клетки-предшественники при нормальном или даже повышенном содержании микроэлемента в организме [47]. Однако в широком смысле он объединяет ситуации, различные по своим причинам. Одна из них — это гепсидин-опосредованная блокада железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) при воспалении, инфекции, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, гепсидин-продуцирующих аденомах. К другой относятся случаи повышенной потребности в железе при использовании ЭСП без сопутствующей ферротерапии или при стресс-эритропоэзе [30, 48]. Между тем гематологи рассматривают их как самостоятельные категории, о чем выше упоминается. Такой же точки зрения придерживаются отдельные терапевты, выделяющие понятия «перераспределительный дефицит железа» и «функциональный (относительный) дефицит железа» [49]. Применительно к функциональному дефициту железа, вызванному терапией ЭСП, в зарубежной литературе можно встретить определение «кинетический дефицит железа» [14]. Следовательно, требуется устранить противоречия в толковании термина «функциональный дефицит железа» врачами различных специальностей.

Содержащееся в термине «абсолютный дефицит железа» слово «абсолютный» имеет синонимы: «полный», «совершенный». Однако организм не способен продолжать свою жизнедеятельность при отсутствии в нем железа в разнообразных формах. Речь может идти лишь об относительном уменьшении уровня резервного же-

леза в органах до какого-то определенного критического значения. Введение данного понятия, вероятно, было связано с результатами гистохимического исследования биоптатов костного мозга, свидетельствующими об отсутствии в большинстве случаев запасов железа. Вместе с тем указанный метод отличается в известной степени полуколичественной оценкой, следовательно, субъективен. Проведенные ранее исследования с использованием десфераловой пробы (те же недостатки) показали, что в отдельных органах наблюдается различная динамика изменения запасов железа. В селезенке депо может быть полностью опустошено, тогда как в печени и костном мозге содержание железа уменьшается лишь частично [50].

Необходимость в упорядочении терминологии подтверждается тем, что данный вопрос поднимался экспертами KDIGO на международной конференции в 2019 г. [14].

Роль глубины текущей компенсаторной перестройки в органах и тканях для показаний к ферротерапии

Положение о доминировании воспалительного регуляторного пути в обмене железа (рис. 3) и статичности процесса воспаления при ХНИЗ игнорирует ряд важных моментов. Во-первых, перестройка отдельных функций при любом патологическом процессе, закрепленная эволюционно, начинается задолго до развития многочисленных осложнений, включая анемию. Во-вторых, регуляция обмена железа происходит под воздействием совокупности противодействующих факторов: воспаление, гипоксия и др. (рис. 3 и 4), и текущий результат будет определяться преобладающим воздействием. Представленные влияния не учитывают случаи потери железа при кровотечениях (в том числе ятрогенных) и диабетической нефропатии, которые могут происходить уже на начальной стадии [51]. Ко всему изложенному остается добавить интересное наблюдение, что без лечения латентный дефицит железа в 60% случаев может длительно сохраняться на том же уровне, а в 13,4% случаев может пройти сам [52]. Следовательно, в каждом конкретном случае коморбидные пациенты могут находиться на разных этапах адаптации регуляторных механизмов, контролирующих баланс железа.

Наряду с гипоферремией на фоне повышенных сыровороточных концентраций провоспалительных факторов мы обнаружили нормальное содержание железа в крови (13,9–22,2 мкмоль/л) у 63,4% пациентов ХСН и ХБП с нормальными эритроцитарными параметрами. При этом уровни сыровороточного ФТ колебались в широком диапазоне (38,7–378,8 мкг/л). Также, вопреки устоявшемуся мнению, не наблюдалось сочетанного повышения сыровороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прогепсидина в пределах выборки. Есть все основания полагать, что синтез печеночного гепсидина в условиях коморбидности может эффективно реагировать на разнонаправленные влияния. Нами не обнаружено статистически значимой корреляционной связи в паре ИЛ-6–прогепсидин. Отсутствовала и статистически

значимая корреляционная связь между ЭПО и прогепсидином, несмотря на рост значений ЭПО до 240 МЕ/мл в крови обследованных пациентов [53]. Хотя уровень ЭПО — основной сигнал, интенсифицирующий эритропоэз при гипоксии и анемии. Кроме того, ЭПО является непосредственным участником регуляции синтеза гепсидина (рис. 4). Отсутствие статистически значимой корреляции между указанными ведущими регуляторами лишний раз свидетельствует о многоуровневой нелинейной иерархической связи многочисленных компонентов адаптационно-компенсаторного механизма.

Влияние некоторых факторов на обмен железа еще продолжает изучаться (рис. 3). В частности, гепсидин-независимое накопление железа в макрофагах за счет дублирующей индукции синтеза транспортера ДМТ-1 ФНО- α и ИЛ-1 [46].

С момента развития основного заболевания организм начинает адаптироваться к новым условиям функционирования, в том числе частично снижая активность отдельных процессов. Это поддерживает существование гипоферремии, из-за которой эритропоэз становится железодефицитным. Установлено даже критическое насыщение трансферрина — менее чем на 16% [50, 52]. Не следует забывать, что присоединение анемии вновь вызовет изменения в регуляции обмена железа через снижения синтеза гепсидина (рис. 4). Его ингибирование приводит к созданию нового уровня баланса с более низким содержанием железа и гемоглобина в крови. У пациентов ХСН, ХБП и анемией (определена по критериям ВОЗ) мы наблюдали на фоне воспаления тенденцию к снижению уровня прогепсидина в крови (до 51,4 нг/л) параллельно со снижением сывороточного ФТ (до 42,2 мкг/л) [53]. Данное наблюдение подтверждается другими исследованиями [54–56]. Вне всякого сомнения, новый промежуточный уровень баланса железа также неустойчив.

Чем больше заболеваний входит в ассоциацию и тяжелее системные проявления, тем меньше вероятность компенсации патологически измененного обмена железа. Значит, необходимо найти для различных ассоциаций при ХСН свой диапазон значений показателей состояния обмена железа. Настоящему предложению не противоречит мнение, в частности, о возможной модификации эффекта ферротерапии самой по себе этиологией сердечной недостаточности [57].

Условия успешной реализации эффектов препаратов железа

Эффективность планируемой или применяемой внутривенной ферротерапии зависит от комплекса факторов: активности воспаления, выраженности системного сигнала на интенсификацию эритропоэза и пролиферативной активности эритроидных клеток предшественников (ЭКП), определяющей их потребность в железе. Угнетенное состояние эритропоэза, вызванное воздействием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, интерферона- γ), не предъявляет повышенного запроса на железо. Однако его дефицит наряду с нарушением синтеза гемоглобина снижает чувствительность ЭКП к ЭПО

[58], что вызывает необходимость коррекции. Это относится и к повышенным потерям микроэлемента. До последнего времени приходится сталкиваться с различными взглядами на цепочку взаимосвязанных процессов: воспаление, дефицит железа, ферротерапия. Имеются данные о способности дефицита железа активизировать и поддерживать в какой-то мере воспаление [59], что является весомым аргументом в пользу ферротерапии при его остроте. Кроме того, поддержкой применения препаратов железа у пациентов с обострением воспалительного процесса служит пример их позитивного влияния на активность ревматоидного артрита, реализуемого через ингибирование продукции ФНО- α [60]. Однако железо может становится фактором риска начала прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Высказывается мысль, что повышенные внутриклеточные уровни железа в макрофагах способствуют активации воспаления на фоне атеросклероза [61]. Существует ряд клинических исследований на пациентах ХБП, где получены неоднозначные результаты [62, 63]. Ингибирование выхода железа из клеток ММС, гепатоцитов и энтероцитов гепсидином при хронической патологии, рассматриваемое по отношению к эритроэму как негативная составляющая воспаления (рис. 3), направлено на обеспечение выживаемости организма в экстремальных условиях [64]. Путем ограничения транспорта железа в циркуляции защитными механизмами создается необходимый бактериостатический эффект. Удаление метаболически активного железа из циркуляции должно также усиливать иммунный ответ через стимуляцию интерферон- γ -зависимых иммунных реакций, поскольку свободные ионы железа обладают способностью подавлять активность ИФН- γ , запускающего активацию Т-клеток и макрофагов [65]. В то время, как сам гепсидин в высоких концентрациях способен вызывать лизис бактериальных клеток за счет внутренней антибактериальной активности [66, 67]. Кроме того, индукция его синтеза может гарантировать, что доступность железа не превысит сниженную потребность в микроэlemente ЭКП на фоне воспаления [68].

Следовательно, нельзя проявлять излишний скептицизм в отношении реальной клинической значимости указанных положений. Поэтому решение о коррекции дефицита железа должно приниматься после снижения остроты воспалительной реакции и повторной оценки комплекса факторов. Необходимо подчеркнуть, что и в современном практическом руководстве по ведению пациентов с железодефицитной анемией не рекомендовано внутривенное введение железа при активной инфекции до полного ее разрешения [69].

В качестве другого условия должна поступить команда на интенсификацию эритропоэза, проявляющаяся в повышенной продукции ЭПО. Как доказало собственное обсервационное исследование, у коморбидных пациентов велика вероятность стимуляции эритропоэза на фоне стрессовых ситуаций (в том числе физических нагрузок). Были зарегистрированы высокие и чрезмерно высокие уровни ЭПО (до 58 раз превышающие верхнюю границу контрольных значений) при

концентрациях ФНО- α 23,1–26,9 пг/мл в крови пациентов ХСН, ХБП. Подавляющее большинство из них характеризовалось сочетанием сниженных значений ФВ и анемии [70].

Поэтому для определения текущих условий необходимо использовать наиболее важные маркеры воспаления (ИЛ-6, С-реактивный белок и α -1-кислый гликопротеин (AGP) [71]), уровень ЭПО наряду с уровнями ФТ в крови пациентов и коэффициентом насыщения трансферрина железом. Отдельными авторами обращается внимание на подсчет числа ретикулоцитов у пациентов с анемией [71]. Представляется также целесообразным учитывать концентрацию гепсидина, особенно на фоне анемии. Снижение сывороточного прогормона в собственных наблюдениях показало, что перестройка регуляции обмена железа при ней продолжается в интересах выбранной стратегии организма [53].

Не исключено, что рассмотренные условия в будущем дополнятся другими факторами.

Вопрос минимизации возможного негативного влияния медикаментозного железа на функциональное состояние почек

Результаты зарубежных исследований отражают изменения в транспортном железе и уровне ФТ в крови пациентов с сердечной недостаточностью, получавших железа (III) карбоксимальтозат [16–18]. Следует отметить широкий размах указанных уровней ФТ, свидетельствующий, по-видимому, о поддержании запасов железа лишь у какой-то части из них. В отличие от ФТ у уровней гемоглобина отсутствовал резко выраженный рост. К сожалению, данные по другим объективным параметрам, подтверждающим эффективность кроветворения, в отчетах не приводятся. Весь доказательный упор смещается исследователями в сторону оценки спектра субъективных и прогностических показателей с многофакторным влиянием. В единственном исследовании, где изучалось распределение меченного индикатором $\text{Fe}^{52}/\text{Fe}^{59}$ железа (III) полимальтозата с помощью позитронно-эмиссионной томографии, установлен факт полной утилизации железа костным мозгом до 99% [72]. Но, как отмечено самими исследователями, это было характерно для железодефицитной анемии. При нефрогенной анемии и при патологии почек в сочетании с дефицитом железа без анемии наблюдалась меньшая его утилизация костным мозгом пациентов (61–83%) даже на фоне применения ЭСП [72]. Между тем нет весомых оснований для отождествления представленной в работе кинетики внутривенного железа с происходящим при сердечной недостаточности. Она была зафиксирована на крайне малочисленном ($n = 6$) и строго отобранном материале. Что касается поступления меченного индикатором $\text{Fe}^{52}/\text{Fe}^{59}$ железа (III) полимальтозата в другие органы и ткани (за исключением печени, селезенки и костного мозга), то сделать определенные выводы не представляется возможным из-за отсутствия объективных результатов.

Дополнительные риски при внутривенной ферротерапии связаны с индукцией синтеза гепсидина, ко-

торая вызывается известными регуляторными путями [58, 67]. На системном уровне существует вероятность парадоксального усугубления дефицита железа. Она нивелируется отмеченной нами высокой эритропоэтической активностью плазмы у части пациентов ХСН, ХБП и анемией. При этом ни в одном из рандомизированных клинических исследований (FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF) не оценивались концентрации гепсидина в крови пациентов с сердечной недостаточностью, получавших внутривенную ферротерапию [16–18, 57]. Данное явление не нашло отражения и в отечественном руководстве [69].

Помимо печени гепсидин синтезируется в проксимальных канальцах почек, и он оказывает ингибирующее влияние на реабсорбцию железа через интернализацию и деградацию ферропортина [66]. По-видимому, это будет способствовать в какой-то мере снижению уровня плазменного железа. Ингибирование экспорта железа почками создает условия для его задержки в эпителиоцитах проксимальных канальцев. В упомянутых исследованиях за рамками остался процесс экскреции медикаментозного железа. Необходимость его изучения обосновывается несоразмерностью между вводимой дозой препарата и сниженной способностью к воспроизводству эритроцитов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе, на острую кровопотерю) по сравнению со здоровыми лицами [50]. Согласно инструкции производителя среднее время нахождения препарата в организме составляет 11–18 ч, выведение его почками незначительное. Эволюционно сложившийся оборот железа в организме представляет собой практически замкнутый цикл (рис. 5.1 и рис. 5.2), и количественные потери железа с мочой у здорового человека не превышают 0,3 мг/сутки [50]. При этом паренхиматозные клетки почек экспрессируют множество белков, обеспечивая векторную транспортировку железа (рис. 5.2) [73]. Ранее наблюдали усиленное образование ФТ в кишечных эпителиоцитах при внутривенном введении железа.

Это позволило высказать предположение, что часть ФТ может удаляться путем секвестрации в просвет кишечника [27]. Важность понимания путей выведения медикаментозного железа из организма вызвана способностью ФТ стимулировать образование свободных радикалов в условиях существующего оксидативного стресса [74]. Еще одним аспектом данного вопроса является наличие у коморбидных пациентов поражения не только клубочкового аппарата почек, но и почечных канальцев с интерстицием, сопровождающегося патологическими изменениями в экспрессии транспортеров железа. В результате чего железо способно накапливаться в почечной ткани, как показали при ХБП результаты экспериментальных и клинических исследований [75–77]. А дисфункция внутриклеточных защитных механизмов, если таковая присутствует в проксимальных канальцах, может стать причиной чрезмерной интенсификации липопероксидации за счет потенцирования железозависимых радикальных реакций [78]. При однократном введении

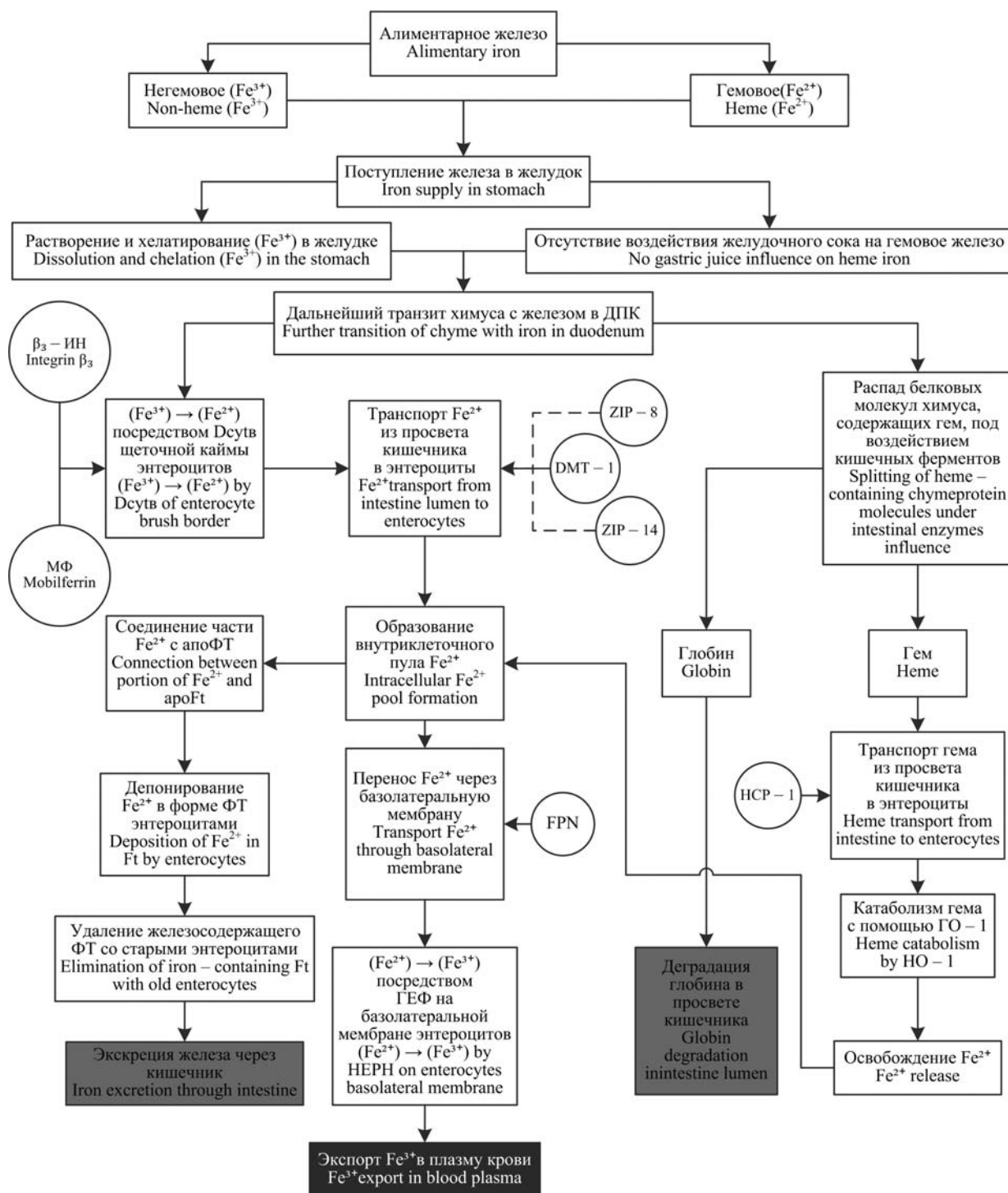


Рис. 5.1. Перемещение железа внутри организма (1 этап)

Fig. 5.1. The movement of iron inside the body (1 stage)

риск появления указанных ситуаций, вероятно, останется минимальным. Однако нельзя быть уверенным в возможности избежать развития ферроптоза при повторных введениях высокодозного препарата железа. Также нельзя исключить и перспективу формирования гиперчувствительности, особенно у пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией и лекарственной аллергией в анамнезе [10, 79, 80].

Заключение

Приоритетом в лечебной тактике у пациентов ХСН, ХБП и дефицитом железа остается комплексный дифференцированный подход, а его результаты напрямую зависят от квалификации клинициста. Внедрение рутинного применения высокодозных внутривенных препаратов железа требует кардинального решения многих сопутствующих задач, особенно в условиях коморбидно-

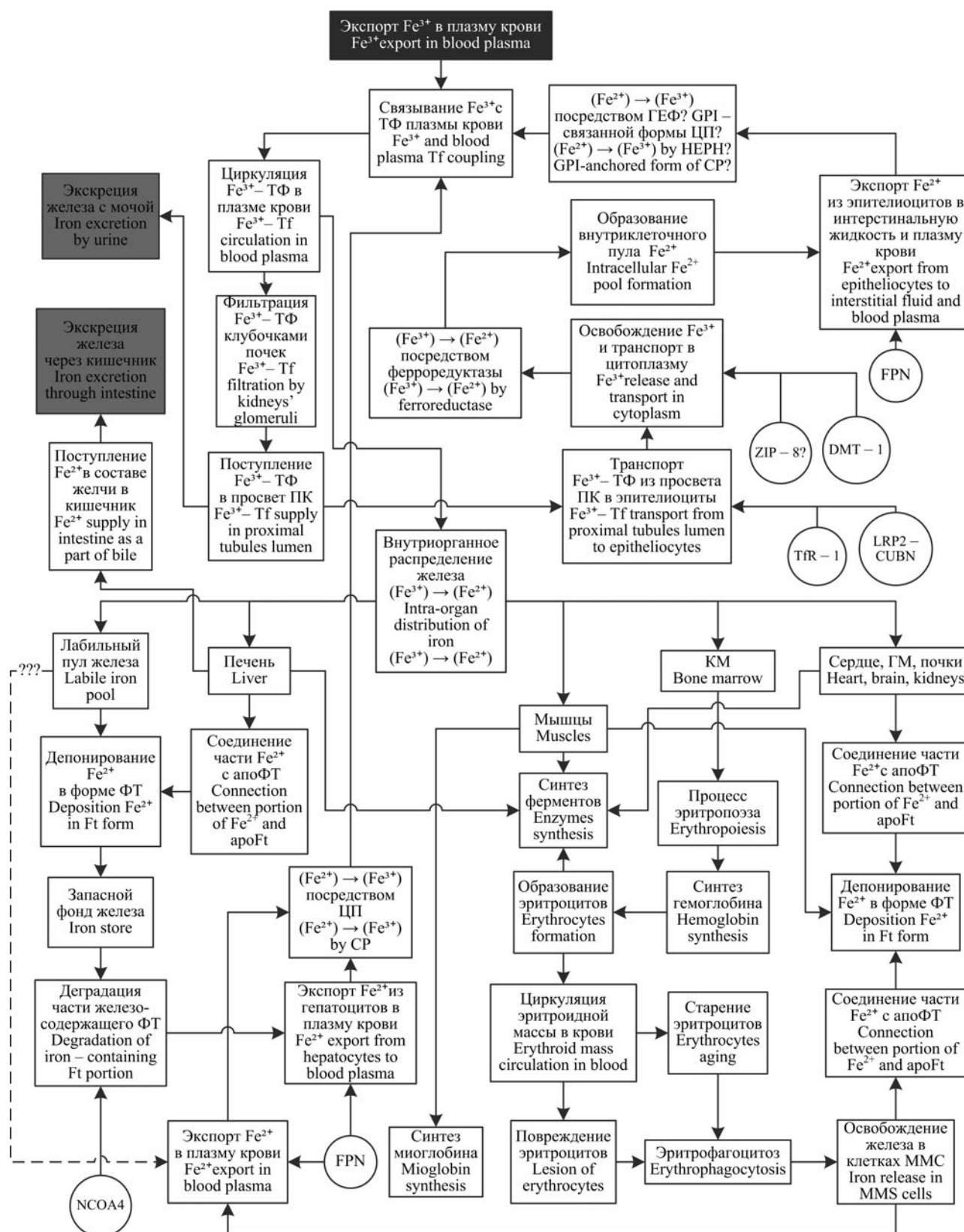


Рис. 5.2. Перемещение железа внутри организма (2 этап)

Примечания: ДПК — двенадцатиперстная кишка; ПК — проксимальные каналы; ФТ — ферритин; MMC — моноцитарно-макрофагальная система; ГО-1 — гем-оксигеназа 1; FPN — ферропортин; DMT-1 — двухвалентный транспортер металла 1; TjR-1 — трансферриновый рецептор 1; ZIP-8, 14 — транспортер цинка и железа; HCP-1 — транспортер гема; NCOA4 — коактиватор 4 ядерных рецепторов; CUBN — кубилин; LRP2 — мегалин.

Fig. 5.2. The movement of iron inside the body (2 stage)

Notes: Du — duodenum; PT — proximal tubules; Ft — ferritin; MMC — monocyte-macrophage system; HO—heme-oxygenase; FPN — ferroportin; DMT-1 — divalent metal transporter; TjR-1 — transferrin receptor 1; ZIP-8, 14 — zinc and iron transporter; HCP-1 — heme transporter; NCOA4 — coactivator of 4 nuclear receptors; CUBN — cubilin; LRP2 — megalin.

сти, главной из которых является сопряженность алгоритма проводимой ферротерапии с действиями адаптационно-компенсаторных механизмов. Отдельно следует отметить, что внутривенное введение железа позволяет обойти только первый уровень блокировки поступления железа к органам и тканям (гепсидиновый блок всасывания, нарушенную функциональную активность желудочно-кишечного тракта). Нельзя исключить наличие параллельных механизмов, направленных на достижение железодефицитного состояния. В связи с этим при системных проявлениях хронического патологического процесса маловероятно, что препарат железа (III) карбоксимальтозат сможет в одиночку восстановить баланс железа и нормальный эритропоэз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tan M.M.J., Han E., Shrestha P., Wu S., Shiraz F., Koh G.C.-H. et al. Framing global discourses on non-communicable diseases: a scoping review. *BMC Health Serv. Res.* 2021;21:20. DOI: 10.1186/s12913-020-05958-0
2. Gibertoni D., Mandreoli M., Rucci P., Fantini M.P., Rigotti A., Scarpioni R., Santoro A.K. Excess mortality attributable to chronic kidney disease. Results from the PIRP project. *J. Nephrol.* 2016;29(5):663–671. DOI: 10.1007/s40620-015-0239-4
3. Agostoni P., Corra U., Cattadori G., Veglia F., La Gioia R., Scardovi A.B. et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2710–2718. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113
4. Berry C., Poppe K.K., Gamble G.D., Earle N.J., Ezekowitz J.A., Squire I.B. et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: Results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016;109 (6):377–382. DOI: 10.1093/qjmed/hcv087
5. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., De Gori C., Del Castillo G., Giordano N., Nuti R. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *The Clin. Risk Manag.* 2014;2014(10):641–650. DOI: 10.2147/TCRM.S61551
6. Del Vecchio L., Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2016;15(8):1021–1030. DOI: 10.1080/14740338.2016.1182494
7. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/623_4 (дата обращения: 30.08.2023). [Anemia in chronic kidney disease. *Clinical recommendations.* 2020. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/623_4 (date accessed: 30.08.2023) (In Russian)].
8. 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. J. Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 311–374. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
10. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42:3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Batchelor E.K., Kapitsinou P., Pergola P.E., Kovesdy C.P., Jalal D.I. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JASN.* 2020;31(3):456–468. DOI: 10.1681/ASN.2019020213
12. Cappellini M.D., Comet-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam C.S. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017;92(10):1068–1078. DOI: 10.1002/ajh.24820
13. Macdougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr. Med. Res. and Opin.* 2010;26(2):473–482. DOI: 10.1185/03007990903512461
14. Babitt J.L., Eisenga M.F., Haase V.H., Kshirsagar A.V., Levin A., Locatelli F. et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International.* 2021;99(6):1280–1295. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.020
15. McCullough K., Bolisetty S. Ferritins in kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2020;40(2):160–172. DOI: 10.1016/j.seminephrol.2020.01.007
16. Anker S.D., Comin-Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(25):2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
17. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. Beneficial effects of long-term intravenous therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J.* 2015;36(11):657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
18. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., Metra M., Böhm M., Doetsky A. et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374–1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
19. Anker S.D., Kirwan B.-A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. DOI: 10.1002/ehf.823
20. Sindone A., Doehner W., Manito N., McDonagh T., Cohen-Solal A., Damy T. et al. Practical guidance for diagnosing and treating iron deficiency in patients with heart failure: Why, Who and How? *J. Clin. Med.* 2022;(11):2976. DOI: 10.3390/jcm11112976
21. Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология.* 2020; 60(1):99–106. [Mareev V.Yu., Gilyarevskiy S.R., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. et al. Position paper on the role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and modern approaches to its correction. *Kardiologiya.* 2020;60(1):99–106. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961
22. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. Hypochromic anaemias. In: *Essential Haematology*. Seventh ed. Wiley Blackwell. 2016:28–40. ISBN 978-1-118-40867-4
23. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Эффекты эритропоэтина и опухоленекротизирующего фактора у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский иммунологический журнал.* 2013;7(16)(2–3):66–68. URL: <https://www.libnauka.ru/journal/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/vypusk-2-3-1-2013-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/effekty-eritropoetina-i-opukholnektroziruyushchego-faktora-u-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/> (дата обращения 01.09.2023) [Makarova N.A., Zakharov Yu.M. Effects of erythropoietin and tumor necrotizing factor in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Immunology.* 2013;7(16)(2–3):66–68. URL: <https://www.libnauka.ru/journal/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/vypusk-2-3-1-2013-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/effekty-eritropoetina-i-opukholnektroziruyushchego-faktora-u-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/> (date accessed: 01.09.2023) (In Russian)].
24. Новиков В.С., Шанин В.Ю., Козлов К.Л. Гипоксия как типовой патологический процесс, его систематизация. В кн.: Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб. 2000:12–23. [Novikov V.S., Shanin V.Yu., Kozlov K.L. Hypoxia as

- a typical pathological process, its systematization. In: Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic. Sankt-Peterburg, ELBI-SPb, 2000:12–23. (In Russian)]. ISBN 5-93979-007-0
25. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления. Москва, Медицина. 1987:176. [Volozhin A.I., Subbotin Yu.K. Adaptation and compensation are the universal biological mechanism of adaptation. Moscow, Meditsina. 1987:176. (In Russian)].
 26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.Р., Рудаков К.В. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. *Трудный пациент*. 2010;8(3):45–53. URL: <https://t-pacient.ru/articles/6529/> (дата обращения: 29.08.2023) [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Grishina T.R., Rudakov K.V. Hierarchy of zinc and iron interactions: physiological, molecular and clinical aspects. *Trudnyy patsient*. 2010;8(3):45–53. URL: <https://t-pacient.ru/articles/6529/> (date accessed: 29.08.2023) (In Russian)].
 27. Рябов С.И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Ленинград, Медицина. 1971:255. [Ryabov S.I. Fundamentals of physiology and pathology of erythropoiesis. Leningrad, Meditsina. 1971:255. (In Russian)]
 28. Qian Y., Yin C., Chen Y., Zhang S., Jiang L., Wang F., Zhao M., Liu S. Estrogen contributes to regulating iron metabolism through governing ferroportin signaling via an estrogen response element. *Cell Signal*. 2015;27(5):934–942. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.01.017
 29. Guo W., Bachman E., Li M., Roy C.N., Blusztajn J., Wong S., Chan S.Y., Serra C., Jasuja R., Travison T.G., Muckenthaler M.U., Nemeth E., Bhasin S. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell*. 2013;12(2):280–291. DOI: 10.1111/ace.12052
 30. Nairs M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wien Med. Wochenschr*. 2016;166(13–14):411–423. DOI: 10.1007/s10354-016-0505-7
 31. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2012;2(4):279–335. URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/4> (date accessed: 29.08.2023)
 32. Nayak L., Gardner L.B., Little J. Anemia of chronic diseases. In: Hematology, Basic Principles and Practice. Seventh edition. 2018:491–496. ISBN 987-0-323-35762-3
 33. Goodnough L.T. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. *Transfusion*. 2012;52(7):1584–1592. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x
 34. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-Ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22,6493. DOI: 10.3390/ijms22126493
 35. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H., Bennett M.T., Rehu M., Gasior G.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am. J. Hematol*. 2011;86(11):923–927. DOI: 10.1002/ajh.22108
 36. Gomez-Ramirez S., Brilli E., Tarantino G., Munoz M. Sucrosomal iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. DOI: 10.3390/ph11040097
 37. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052–1057. DOI: 10.1182/blood.V89.3.1052
 38. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына, А.Д. Павлова. Санкт-Петербург, Д.-П. 2011:240. [Anemia. Pod red. O.A. Rukavitsyna, A.D. Pavlova. Sankt-Peterburg, D.-P. 2011:240. ISBN 978-5-89814-637-5 (In Russian)]
 39. Beverborg N.G., Klip I.T., Meijers W.C., Voors A.A., Vegter E.L., van der Wal H.H. et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ. Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
 40. Graham F.J., Masini G., Pellicori P., Cleland J.G.F., Greenlaw N., Friday J., Kazmi S., Clark A.L. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart*. 2022;24(5):807–817. DOI: 10.1002/ehf.2251
 41. Ambrosy A.P., Fitzpatrick J.K., Tabada G.H., Gurwitz J.H., Artz A., Schrier S.L. et al. A reduced transferrin saturation is independently associated with excess morbidity and mortality in older adults with heart failure and incident anemia. *Int. J. Cardiol*. 2020;309:95–99. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.020
 42. Sato M., Hanafusa N., Tsuchiya K., Kawaguchi H., Nitta K. Impact of transferrin saturation on all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Blood Purif*. 2019;48(2):158–166. DOI: 10.1159/000499758
 43. Sierpinski R., Josiak K., Suchocki T., Wojtas-Polc K., Mazur G., Butrym A. et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur. J. Heart Fail*. 2021;23(6):919–932. DOI: 10.1002/ehf.2036
 44. Nalado A.M., Mahlangu J.N., Duarte R., Paget G., Olorunfemi G., Jacobson B.F., Naicker S. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among Black CKD patients in South Africa. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204899. DOI: 10.1371/journal.pone.0204899
 45. Syed S., Kugathasan S., Kumar A., Prince J., Schoen B.T., McCracken C. et al. Use of reticulocyte haemoglobin content in the assessment of iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017;64(5):713–720. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001335
 46. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
 47. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1349–1354. [Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(12):1349-1354. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984
 48. Thomas D.W., Hinchliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British J. of Haematology*. 2013;161:639–648. DOI: 10.1111/bjh.12311
 49. Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общей медицинской практике. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):127–134. [Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N., Isaakyan Yu.A., Ostroumova O.D. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022;25(12):127–134. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed2022512127
 50. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Ленинград, Наука. 1982:224. [Petrov V.N. Physiology and pathology of iron metabolism. Leningrad, Nauka. 1982:224. (In Russian)].
 51. Shah S.V., Baliga R., Rajapurkar M., Fonseca V.A. Oxidants in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007;18(1):16–28. DOI: 10.1681/ASN.2006050500
 52. Camasheila C., Hoffbrand A.V., Hershko C. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Postgraduate Haematology. Seventh ed. Wiley Blackwell. 2016:21–39. ISBN 978-1-118-85432-7
 53. Макарова Н.А., Шапошник И.И. Прогепсидин в диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(1):42–44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18791013> (дата обращения: 08.09.2023). [Makarova N.A., Shaposhnik I.I. Prohepsidin in diagnostic of iron deficiency in patients with chronic cardiac failure and anemia. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2013;(1):42–44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18791013> (date accessed: 08.09.2023) (In Russian)].
 54. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H., Koc-Zorawska E., Banasiak W., von Haehling S. et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2013;34(11):827–834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
 55. Mercadel L., Metzger M., Haymann J.P., Thervet E., Boffa J.J., Flamant M. et al. The relation of hepcidin to iron disorders, inflammation and hemoglobin in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e99781. DOI: 10.1371/journal.pone.0099781
 56. Jankowska E.A., Kasztura M., Sokolski P., Bronisz M., Nawrocka S., Oleskowska-Florek W. et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur. Heart J*. 2014;35(36):2468–2476. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235
 57. Ponikowski P., Kirvan B.-A., Anker S.D., McDonagh T., Dorobantu M., Drozd J. et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4

Дискуссия

58. Павлов А.Д., Моршачова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2011:304. [Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Moscow, GEOTAR-Media. 2011:304. (In Russian)]. ISBN 978-5-9704-1986-1.
59. Wiecek M., Schwarz F., Sadlon A., Abderhalden L.A., de Godoi Rezende Costa Molino C., Spahn D.R., Schaer D.J., Orav E.J., Egli A., Bischoff-Ferrari H.A. Iron deficiency and biomarkers of inflammation: A 3-year prospective analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022;34(3):515–525. DOI: 10.1007/s40520-021-01955-3
60. Seyhan S., Pamuk O.N., Pamuc G.E., Cakir N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Rheumatol.* 2014;1(3):92–95. DOI: 10.5152/eurjrhumatol.2014.032
61. Cornelissen A., Guo L., Sakamoto A., Virmani R., Finn A.V. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis. *EBio-Medicine*. 2019;47:598–606. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.014
62. Agarwal R., Kusek J.W., Pappas M.K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(4):905–914. DOI: 10.1038/ki.2015.163
63. Macdougall I.C., White C., Anker S.D., Bhandari S., Farrington K., Kalra P.A. et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(5):447–458. DOI: 10.1056/NEJMoA1810742
64. Arezes J., Jung G., Gabayan V., Valore E., Ruchala P., Gulig P.A. et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015;17:47–57. DOI: 10.1016/j.chom.2014.12.001
65. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80(7):1639–1644. DOI: 10.1182/blood.V80.7.1639.1639
66. Kroot J.J., Tjalsma H., Fleming R.E., Swinkels D.W. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin. Chem.* 2011;57(12):1650–1669. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140053
67. Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–161. DOI: 10.1016/j.tips.2014.01.004
68. Langdon J.M., Yates S.C., Femnou L.K., McCranor B.J., Cheadle C., Xue Q.L. et al. Hepcidin-dependent and hepcidin-independent regulation of erythropoiesis in a mouse model of anemia of chronic inflammation. *Am. J. Hematol.* 2014;89(5):470–479. DOI: 10.1002/ajh.23670
69. Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Виноградова Н.Г., Виноградова М.А., Гапонова Т.В. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: практическое руководство. Москва. РОПНИЗ, ООО Силицей-Полиграф. 2022:88. [Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Vinogradova N.G., Vinogradova M.A., Gaponova T.V. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow. ROPNIZ, OOO Silitsiya-Poligraf. 2022:88. (In Russian)]. ISBN 978-5-6046966-3-7.
70. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Взаимосвязь нарушений выделительной функции почек и уровня сывороточного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая нефрология*. 2015;(1):43–47. URL: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30901> (дата обращения: 01.09.2023). [Makarova N.A., Zaharov Ju.M. Relationship of renal excretory function impairment to serum erythropoietin level in chronic heart failure. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015;(1):43–47. (In Russian)]. URL: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30901> (date accessed: 01.09.2023)
71. Restrepo-Gallego M., Diaz L.E., Rondo P.H. Classic and emergent indicators for the assessment of human iron status. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61(17):2827–2840. DOI: 10.1080/10408398.2020.1787326
72. Beshara S., Sorensen J., Lubberink M., Tolmachev V., Langstrom B., Antoni G. et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of Fe⁵²/Fe⁵⁹-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Brit. J. Haematol.* 2003;120(5):853–859. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x
73. Scindia Y., Leeds J., Swaminathan S. Iron homeostasis in healthy kidney and its role in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):76–84. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.006
74. Packer L., Glazer A.N., Abelson J.N., Simon M.I., Sies H. Methods in Enzymology, Volume 186: Oxygen radicals in biological system. Part B, Oxygen radicals and antioxidants. Academic Press. 1990:855.
75. Wang H., Nishiya K., Ito H., Hosokawa T., Hashimoto K., Moriki T. Iron deposition in renal biopsy specimens from patients with kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38(5):1038–1044. DOI: 10.1053/ajkd.2001.28593
76. Naito Y., Fujii A., Sawada H., Oboshi M., Iwasaku T., Okuhara Y. et al. Association between renal iron accumulation and renal interstitial fibrosis in rat model of chronic kidney disease. *Hypertens. Res.* 2015;38(7):463–470. DOI: 10.1038/hr.2015.14
77. Naito Y., Fujii A., Sawada H., Hirotani S., Iwasaku T., Okuhara Y. et al. Dietary iron restriction prevents further deterioration of renal damage in a chronic kidney disease rat model. *J. Hypertens.* 2013;31(6):1203–1213. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328360381d
78. Nakanishi T., Kimura T., Kuragano T. The hepcidin-anemia axis: Pathogenesis of anemia in chronic kidney disease. *Contrib. Nephrol.* 2019;198:124–134. DOI: 10.1159/000496636
79. Wang C., Graham D.J., Kane R.C., Xie D., Wernecke M., Levenson M. et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA*. 2015;314(19):2062–2068. DOI: 10.1001/jama.2015.15572
80. Macdougall I.C., Vernon K. Complement activation-related pseudo-allergy: a fresh look at hypersensitivity reactions to intravenous iron. *Am. J. Nephrol.* 2017;45(1):60–62. DOI: 10.1159/000451069

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторе

Макарова Надежда Александровна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУТМУ

Information about the author

Nadezhda A. Makarova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of South Ural State Medical University

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹, Величко И.И.¹, Дулин П.А.³

АНТОНИН ФРАНЦЕВИЧ ЛИНГАРТ И СОЗДАНИЕ САНИТАРНОЙ АВИАЦИИ В СССР

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, Москва, Россия

В статье представлены данные о разработке и создании первых санитарных самолетов и участии в этом главного санитарного врача РККА А.Ф. Лингарта.

Ключевые слова: санитарная авиация; А.Ф. Лингарт; воздушная эвакуация; санитарный отсек самолета.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И., Дулин П.А. Антонин Францевич Лингарт и создание санитарной авиации в СССР. *Клиническая медицина*. 2023;102(5–6):468–471.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-468-471>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич – e-mail: AVG-56@list.ru

Pavel E. Krynyukov^{1,2}, Victor G. Abashin¹, Igor I. Velichko¹, Pyotr A. Dulin³

ANTONIN FRANTSEVICH LINGART AND THE CREATION OF AIR AMBULANCE IN THE USSR

¹Central military clinical hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

The article presents data on the development and creation of the first air ambulance and the participation of A.F. Lingart, the chief sanitary doctor of the Red Army, in this project.

Key words: air ambulance; A.F. Lingart; air evacuation; sanitary compartment of the aircraft.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I., Dulin P.A. Antonin Frantsevich Lingart and the creation of air ambulance in the USSR. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):468–471. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-468-471>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.08.2023
Accepted 26.09.2023

В 1925 г. Российское общество Красного креста и Красного полумесяца (РОКК и КП) инициировало создание санитарной авиации, объявив для этих целей сбор средств. Развитие санитарной авиации в СССР происходило в конце 1920 — начале 1930-х гг. в период бурного развития промышленности, освоения новых промышленных районов и укрепления обороны страны. Военные врачи первыми оценили преимущества авиации для эвакуации раненых и пораженных.

Работа по созданию первых санитарных самолетов была поручена авиаконструктору Константину Алексеевичу Калинину, возглавлявшему в то время КБ при Харьковском авиационном заводе.

К.А. Калинин пошел по пути унификации. Еще на стадии эскизного проектирования конструкторам стало ясно, что летно-технические характеристики, заложен-

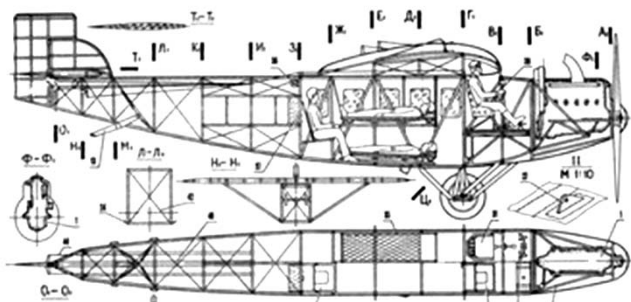
ные в конструкцию серийного пассажирского самолета К-1, вполне удовлетворяли требованиям военных врачей.

Большую роль в создании и развитии санитарной авиации в нашей стране сыграли врачи А.Ф. Лингарт, А.А. Сергеев и многие другие.

Лингарт (Лингард) Антонин Францевич, 1894 г. р. Звание лекаря получил в 1919 г. На 1924 г. — военный врач, Московский округ [1; 2].

По мнению врачей, участвовавших в работах, модернизации требовал только пассажирский отсек. На его основе необходимо было создание специализированного санитарного отсека.

Пассажирская кабина, имевшая пять квадратных иллюминаторов с каждой стороны, была существенно доработана. Габариты отсека позволили сразу за кабиной пилота и бортмеханика установить вдоль левого борта



Чертежи самолета К-3 (рисунок из журнала «Моделист-конструктор»)

Design drawings of the K-3 aircraft (drawing from the magazine "Modeler-constructor")

носилки в два яруса. Носилки крепились на специальных стойках и подвесках системы доктора А.Ф. Лингарта, старшего врача военно-санитарной службы Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА). Один из наборов креплений находился над полом, второй — на середине высоты кабины.

Самолет был спроектирован и построен в 1927 г. с целью эвакуации больных и раненых из отдаленных и труднодоступных районов, доставки туда врачей для оказания неотложной медицинской помощи, перевозки медицинских грузов. Непосредственную разработку проекта возглавлял знаменитый летчик-испытатель и авиаинженер Алексей Николаевич Грацианский, обеспечивший взаимодействие с представителями Главного военно-санитарного управления РККА.

Самолет мог принять на борт двух лежащих больных. В ногах эвакуируемых поместили медицинский пост для одного сопровождающего.

Врач располагался на удобном складном кресле, за его спиной имелся шкафчик с медикаментами и баллон с кислородом. В углу поставили бачки с холодной и горячей водой, сливную раковину. Для улучшения освещенности в верхней части отсека были вмонтированы дополнительные плафоны электроосвещения. Несмотря на то, что кабина обогревалась теплым воздухом от двигателя, ее стенки обшили плотным войлоком, обеспе-



Процесс погрузки условного раненого. За работами наблюдает сам К.А. Калинин (фото: Airwar.ru)

The process of loading a simulated injured man. The work is supervised by K.A. Kalinin himself (photo: Airwar.ru)



30 декабря 1927 г. состоялся первый полет санитарного К-3 разработки КБ К.А. Калинин, пилот М.А. Снигирев

On December 30, 1927, the first flight of the sanitary K3 developed by K.A. Kalinin Design Bureau, pilot M.A. Snigirev, took place

чившим тепло и звукоизоляцию. Пол и все устройства санитарного отсека позволяли регулярно проводить тщательную очистку и дезинфекцию, проветривание осуществлялось двумя вентиляторами. Носилки подавались через прямоугольный люк в левом борту фюзеляжа.

Первым санитарным самолетом на базе К-1 стал К-3 («РОКК-1», или «Санитарка»).

В начале декабря 1927 г. установленная на лыжи «Санитарка» своим ходом («летом») прибыла из Харькова в Москву.

Во время государственных испытаний в НИИ ВВС, начавшихся в декабре 1927 г., машина показала хорошие характеристики. Самолет К-3 с полной нагрузкой развивал среднюю скорость полета свыше 150 км/ч, демонстрировал расчетные взлетно-посадочные характеристики, отличные устойчивость и управляемость. На Центральном аэродроме самолет совершил несколько полетов с представителями санитарных служб.

04.03.1928 г. в составе эскадрильи «Наш ответ Чемберлену»¹ К-3 был торжественно передан представителям ВВС РККА. Его обозначили как «РОКК-1», определив тем самым принадлежность к транспортно-экспедиционному пункту управления санитарной службы. Учитывая то, что в соответствии с международными конвенциями на самолеты, предназначенные для выполнения задач, связанных с медико-санитарным обслуживанием, требовалось нанесение дополнительных опознавательных знаков, на К-3 нарисовали красный крест на белом круге, а аббревиатуру «РОКК-1» расположили над ним. Эксплуатация единственного выпущенного экземпляра РОКК-1 (К-3) продолжалась до 1931 г.

Спрос на санитарные самолеты был велик. Частично решить проблему переоборудования имеющихся проектов самолетов в санитарные удалось благодаря выпускав-

¹ Выражение «Наш ответ Чемберлену!» появилось в Советском Союзе в ответ на ноту правительства Великобритании 23.02.1927 г., призывавшую СССР прекратить поддержку революционного правительства в Китае (Гоминьдан) и антибританскую пропаганду. Нота была подписана министром иностранных дел Великобритании Джозефом Остином Чемберленом. На собранные по призыву средства советских граждан строится танковое соединение и авиационная эскадрилья с названием «Наш ответ Чемберлену!».



Санитарный самолет С-1. Открытый санитарный отсек
The S1 ambulance plane. Open sanitary compartment

шемуся в больших количествах учебно-тренировочному самолету У-2 конструкции Н.Н. Поликарпова. Переоборудование У-2 в санитарный вариант С-1 в 1932 г. предложил А.Ф. Лингарт. Самолет предназначался для перевозки одного больного на носилках и одного сопровождающего.

Носилки конструкции А.Ф. Лингарта устанавливались в верхней части фюзеляжа на 4 опорных точках с последующей фиксацией ремнями. Медработник сидел спиной к летчику, имея возможность общаться с больным в санитарном отсеке, закрывавшемся откидной крышкой с левого борта.

Первый экземпляр С-1 переделали из У-2СП (СП — специальное применение), построенного для первого секретаря Ленинградского обкома ВКП(б) С.М. Кирова. Этот самолет имел комфортабельную кабину и поэтому считался летающим лимузином. Как только санитарная модификация У-2 поступила на испытания в НИИ ВВС, его начальник обратился к начальнику управления ВВС Я.И. Алксису с предложением о принятии самолета на вооружение.

В 1934 г. началось серийное производство С-1, продолжавшееся до 1937 г. Всего было выпущено 99 самолетов, которые эксплуатировались в санитарной авиации Гражданского Воздушного флота. В Красной армии он составил основу зарождающейся военной санитарной авиации.

А.Ф. Лингарт участвовал в переоборудовании еще нескольких типов самолетов для их использования в санитарной авиации.



Санитарный самолет-амфибия Ш-2С
Amphibious ambulance aircraft Sh-2 S

Летающая лодка Ш-1 (с убирающимися шасси) конструкции Вадима Борисовича Шаврова (1898–1976) выпускалась в вариантах: Ш-2 — основная модель; Ш-2 С — санитарный вариант (для перевозки больного на носилках и сопровождающего медицинского работника).

Санитарный самолет-амфибия Ш-2С прошел государственные испытания с 12 по 17 июня 1931 г., после чего было принято решение о его серийной постройке. Первые санитарные самолеты-амфибии Ш-2 поступили в эксплуатацию в 1933 г.

В хвосте «летающей лодки» был оборудован отсек для носилок конструкции доктора А.Ф. Лингарта. Кабина за сиденьем врача и летчика закрывалась съемным целлулоидным фонарем. Санитарная кабина расположена между шпангоутами № 12 и 18. Она была отделена от пилота и врача (они сидели рядом) выдвижной стенкой, а сверху закрыта легкосъемной остекленной крышкой. Для связи между больным и сопровождающим медработником в стенке сделали сдвижное окно.

ОКБ Н.Н. Поликарпова на базе ранее сконструированного разведывательного самолета Р-5 создало его санитарную версию П-5.

В тот период в стране создавались первые специальные подразделения службы санитарной авиации. В августе 1934 г. была сформирована эскадрилья имени М.И. Калинина с санитарными самолетами П-5. Командиром эскадрильи был назначен «летчик Пятков».

Наиболее вероятно: «Пятков Александр Иванович. Родился в 1905 г. в г. Козлове (после 1932 г. Мичуринск) Тамбовской губернии. По национальности русский. В Красной армии с 1923 по 1932 гг. и с 1941 г. В 1928 году окончил Борисоглебскую ВШЛ. Член ВКП(б)»².

По данным А.Ф. Лингарта, только с 1934 по 1940 г. станциями санитарной авиации было обеспече-



Перед вылетом. Санитарный самолет П-5. Главный санитарный врач РККА А.Ф. Лингарт (справа), в центре (наиболее вероятно) летчик А.И. Пятков

Before departure. The P-5 ambulance plane. Chief sanitary officer of the Red Army A.F. Lingart (right), in the center (most likely) is the pilot, A.I. Pyatov

² Сайт «Борисоглебское высшее военное авиационное училище летчиков им. В.П. Чкалова. bvvaul.ru/profiles/5830.php



Антонин Лингарт готовит бортпроводницу к полету. На заднем плане санитарный самолет П-5 — гражданская версия самолета-разведчика Р-5 ОКБ Н.Н. Поликарпова (дата съемки: 1934–1935 гг.)

Antonin Lingart prepares the flight attendant for the flight. In the background, a R-5 ambulance aircraft is a civilian version of the R-5 reconnaissance aircraft of the N.N. Polikarpov Design Bureau (shooting date: 1934–1935)

но 23 733 вылета врачей-специалистов, которые произвели 2 553 хирургические операции и 1 447 переливаний крови, эвакуировано самолетами 11 749 больных и раненых, оказана консультативная помощь 98 384 амбулаторным больным.

В последующие годы санитарная авиация получила распространение как в военной (транспортировка раненых и пораженных в период военных конфликтов), так и в гражданской медицине (оказание помощи в отдаленных регионах и в период природных и техногенных катастроф).

Библиография Антонина Францевича Лингарта

1. Лингарт А.Ф. Санитарная авиация на помощь социалистическому строительству [Текст] / Лингарт; Исполком Союза об-в Красного Креста и Красного Полумесяца СССР. — Москва; Ленинград: Медгиз, 1933 (М.: тип. «Гудок»). — Обл., 16 с.
2. Лингарт А.Ф. Санитарная авиация в СССР: 8 рис. в тексте / А.Ф. Лингарт; Под ред. и с пред. нач. Упр. санавиации Исполкома Союза об-в кр. креста и кр. полумесяца СССР т. Раевского Исполн. ком-т Союза об-в кр. креста и кр. полумесяца СССР. - Москва; Ленинград: Биомедгиз, 1934 ([Москва]: типо-литогр. им. Воровского). — Обл., 37, [2] с.: ил.

3. Лингарт А.Ф. Что такое санитарный самолет и как им пользоваться [Текст] / С предисл. (с. 3–5) и под ред. комкора В.В. Хрипина; Исполком Союза о-в Красного Креста и Красного Полумесяца. — [X.]: Совет содействия сан. авиации при Исполкоме СОКК и КП, 1937 (тип. «Ворошиловец»). — Обл., 27 с., [1] с.: ил.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутренних Дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
2. Список медицинских врачей С.С.С.Р.: (на 1 января 1924 года). - Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с. [List of medical doctors of the USSR.: (as of January 1, 1924). — Moscow: Nar. Commissariat of Health of the RSFSR., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].
3. Соколов В.А., Чмырев И.В., Варфоломеев И.В. Первые опыты авиационной эвакуации раненых и больных в войнах начала 20 века (1900–1930 гг.). *Военно-медицинский журнал*. 2019;1:77–84. [Sokolov V.A., Chmyrev I.V., Varfolomeev I.V. The first experiments of aviation evacuation of the wounded and sick in the wars of the early 20th century (1900–1930). *Military Medical Journal*. 2019;1:77–84. (In Russian)].

Поступила 31.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Величко Игорь Иванович — канд. технических наук
Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Pavel E. Kraynyukov — Doctor of Medical Sciences, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of Pediatric Surgery of the RUDN university, Head of the Central military clinical hospital named after P.V. Mandryk
Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, doctor of the Advisory Department of the Central military clinical hospital named after P.V. Mandryk
Igor I. Velichko — Candidate of Technical Sciences
Pyotr A. Dulin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)

*Абашин В.Г.¹, Симоненко В.Б.², Дулин П.А.²***ВОЕННЫЕ МЕДИКИ: ЛИЧНЫЕ ТРАГЕДИИ НА ФОНЕ ГРАЖДАНСКОЙ ВОЙНЫ**¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия²ФГБВОУ ВО Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, Минобороны России, Россия

Представлены фактические данные о трагических страницах Гражданской войны, «красном» и «белом» терроре. Приведены биографические сведения о врачах и сестрах милосердия войсковых частей Белой армии и Рабоче-крестьянской Красной армии, погибших, плененных и расстрелянных в ходе Гражданской войны.

Ключевые слова: Гражданская война; военные врачи; сестры милосердия; раненые; убитые; пленные.

Для цитирования: Абашин В.Г., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Военные медики: личные трагедии на фоне Гражданской войны. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):472–480. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-472-480>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

*Victor G. Abashin¹, Vladimir B. Simonenko², Piotr A. Dulin²***MILITARY DOCTORS: PERSONAL TRAGEDIES IN THE MIDDLE OF THE CIVIL WAR**¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

The factual data on the tragic events of the Civil War, including “red” and “White” terror, are presented. Biographical information about doctors and nurses from White Army military units and Workers’ and Peasants’ Red Army who were killed, captured, or shot during the war is provided.

Key words: Civil war; military doctors; nurses; wounded; killed; prisoners.

For citation: Abashin V.G., Simonenko V.B., Dulin P.A. Military doctors: personal tragedies against the background of the Civil War. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):472–480. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-472-480>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.06.2023

Accepted 24.10.2023

«Война ужасная вещь. А война гражданская и того хуже. Все божеские и человеческие законы перестают действовать. Царит свобода произвола и ненависть...»

Сергей Мамонтов¹.
«Красный» и «белый» террор

В ходе Гражданской войны в ответ на агрессивные действия противоборствующих сторон появился «красный» и «белый» террор, выражающийся в применении насилия к отдельным индивидам и определенным политическим и социальным группам. Индивидуальный (персональный) террор со временем преобразовался и стал носить массовый и часто неконтролируемый характер.¹

Началом массовых расстрелов в ходе Гражданской войны считается лето–осень 1918 г. Однако истоком необоснованных репрессий некоторые историки считают «белофинский террор 1918 г.» («Выборгскую резню») — этническую чистку в основном русского гражданского населения, чаще всего не имевшего никакого отношения к революционным событиям. После взятия Выборга вой-

сками генерала Густава Маннергейма 29–30.04.1918 г. массовым расстрелам только в этом городе подверглось более 5 000 человек. Не щадили ни «белых», ни «красных», ни раненых, ни медперсонал госпиталей и лазаретов [1–3].

Так, в 1914–1918 гг. старшим врачом Выборгского военного госпиталя был коллежский советник Михаил Михайлович Карпинский (20.04.1868 г. р., Йоройнен, Финляндия; звание лекаря получил в 1893 г.; выпускник Императорской военно-медицинской академии; ИВМА) [1, 7, 27].



Старший врач 22-го саперного батальона, расквартированного около Выборгской крепости, Михаил Михайлович Карпинский

Mikhail Mikhailovich Karpinsky, senior doctor of the 22nd Sapper Battalion stationed near the Vyborg Fortress

¹ Сергей Иванович Мамонтов (1898–03.03.1987). Участник Гражданской войны в 1917–1920 гг. на стороне Добровольческой армии, конный артиллерист, закончивший войну поручиком в Галлиполи.

В конце 1917 — начале 1918 г. он остался единственным врачом в госпитале при одном фельдшере и 2–3 санитарях. Медицинская помощь оказывалась раненым и больным независимо от их принадлежности к красному или белому движению. За это, с приходом в Выборг белофиннов, был арестован и приговорен к расстрелу. В последнюю минуту перед расстрелом финские врачи, работавшие с М.М. Карпинским в лазарете, добились отмены приговора и его освобождения.

«Подобный „белый опыт“ Финляндии важен тем, что он предшествовал российскому опыту широкомасштабного белого террора и был одной из причин ожесточения Гражданской войны в России с обеих сторон» [3; с. 12].

В последующем тексте приведен по большей части фактический материал, иллюстрирующий жестокость Гражданской войны.

«Белый террор»

Считается, что «белый террор» имел начало в июле 1918 г. во время антибольшевистского «Ярославского восстания» (с расстрелом коммунистов и «баржей смерти» на Волге). Он был направлен на борьбу с революционными выступлениями для уничтожения распространителей социалистических идей и с целью сохранения прежней власти.

Во многом репрессии в ходе боевых действий были спонтанными и не имели определенных организованных (карательных) структур.

Поручик Добровольческой армии Сергей Иванович Мамонтов писал: *«Прикончили раненых и расстреляли пленных. В гражданскую войну редко берут в плен с обеих сторон. С первого взгляда это кажется жестокостью. Но ни у нас, ни у махновцев² не было ни лазаретов, ни докторов, ни медикаментов. Мы едва могли лечить (плохо) своих раненых. Что прикажете делать с пленными? У нас не было ни тюрем, ни бюджета для их содержания. Отпустить? Они же опять возьмутся за оружие. Самое простое был расстрел» [4].*

«...Рассеяв матросов пулеметным и орудийным огнем, Гвардейская бригада [лейб-гвардии казачий полк и лейб-гвардии атаманский полк] бросилась в атаку. Человек 300 порубили и покололи, 349 взяли в плен (из них 49 командиров и комиссаров сразу же расстреляли) ...» [4].

«...Я понимаю, что в пылу боя можно расстрелять пленного, хоть это не годится. Но расстреливать сдающихся систематически, почти без боя — это просто отвратительно. Мы все надеялись, что начальник дивизии отменит свой приказ, но так и не дождалось отмены. Думается, что расстреляли несколько тысяч» [4].

«...В пути [мобилизационная] комиссия и отряд были предательски захвачены белоказаками. Ф.Г. Подтелков и М.В. Кривошлыков были повешены 11 мая [1918 г.] близ хутора Пономарев Краснокутской станицы Усть-Медведицкого округа. 76 захваченных участников экс-

педиции были расстреляны <...> в этот период белыми и были расстреляны за оказание медицинской помощи раненым бойцам революционного отряда красные сестры милосердия. Одна из них Марина Машкова, имя второй сестры милосердия не установлено...» [28].

В некоторых случаях расстрелы пленных имели личные мотивы (мсть; индивидуальный антибольшевистский террор).

«Очевидцы говорили мне, что нестерпимо жутко было видеть, как к толпе испуганных пленников подсккивала молодая девушка [София де Бодэ³] и, не слезая с коня, прицеливалась и на выбор убивала одного за другим. И самое страшное в эти минуты было ее лицо: совершенно каменное, спокойное, с холодными грозными глазами» [5].

«Пленные, в том числе раненые красноармейцы, матросы и курсанты под охраной конных стражей толпились возле домов начисто разоренного села <...> И вот на площадь прискакал полевой лазарет второго конного офицерского полка. Прямо под пулями сестры лазарета выносили на тачанки своих раненых и убитых офицеров. И что же! Те же сестры, очутившись на площади, с возгласами: „Где же пленные большевики? Это они?“ подбегали к пленным и стреляли в них из наганов. Это была страшная картина...» [31].

«Красный террор»

«Красный террор» (декрет от 05.09.1918 г. «О красном терроре») явился средством подавления инакомыслия и политического соперничества для закрепления новой власти. Официально он возник после покушения на В.И. Ленина (30.08.1918 г.) и убийства руководителя Петроградской ЧК М.С. Урицкого (30.08.1918 г.). Часто поводом для репрессий (арестов и расстрелов) было социальное происхождение и сведение счетов с «власть имущими», «белой костью» и «голубой кровью». Для юридического обоснования репрессий были созданы специальные «тройки ВЧК» (октябрь 1918 — декабрь 1921 г.).

Исследователи приводят фамилии 43 врачей, расстрелянных большевиками в 1917–1920 гг. Из них 27 человек напрямую не служили (нет ссылки) в «белых» воинских частях [6]. Среди этих фамилий гибель 3 человек была явно «приписана» большевикам:

Трусович Сергей Ипполитович, 1889 г. р. в Рославле, Смоленской губ. Врач. Начальник 21-го эпидемического отряда. Наиболее вероятно, убит бандитами при ограблении «24 янв. 1918 в Печерске убит и ограблен (два пальца левой руки отрублены, сняты кольца)» [6].

Кистяковский Сергей Федорович, 28.11.1871 г. В службе и классном чине с 1900 г. Статский советник. Доктор медицины. Старший врач госпитального судна «Лава». Убит «случайной пулей» 14.04.1918 г. в Гельсингфорсе при захвате города немецкими частями [6].

³ Прапорщик, баронесса Софья Николаевна де Бодэ. Участник «Ледяного» похода. По одной из версий была убита в бою 31.03.(13.04).1918 г. во время атаки конной бригады генерала Эрдели при штурме Екатеринодара.

² Союз с красными Н. Махно поддерживал до середины 1920 г.



Морской врач статский советник С.Ф. Кистьяковский. Конец 1916 — начало 1917 г. РГА ВМФ
Marine doctor, State Councilor S.F. Kistyakovskiy. End of 1916 — beginning of 1917. RSA of the Navy

Орловский Михаил Николаевич, 1873(4) г. р. Звание лекаря получил в 1898 г. С 1917 — начальник Киевского окружного военно-санитарного управления. «27 янв. 1918 ушел из дома. 29 янв. 1918 его тело найдено в покойницкой Александровской больницы» [6].

История знает несколько эпизодов массовых расстрелов медицинских работников.

«Еремеевские ночи» в Севастополе (матросский паразфраз знаменитой «Варфоломеевской ночи») означали расправы над офицерами в декабре 1917 г. и феврале 1918 г. После возвращения с Дона остатков матросского отряда, разбитого казаками атамана А.М. Каледина, и похорон убитых, привезенных в Севастополь, в ночь с 15 на 16 декабря 1917 г. в городе начались массовые аресты и расстрелы офицеров. В числе расстрелянных были и врачи:

Гейфтер Александр Петрович, доктор (сухопутная армия). Расстрелян «В ночь с 16 (29) на 17 (30) декабря 1917 г.».

Куличенко Владимир Васильевич, 1876 г. р. «В службе и классном чине с 1903. Надворный советник, старший врач Черноморского флотского экипажа. Расстрелян большевиками в ночь на 20 декабря 1917 в Севастополе» [6].

Куличенко Владимир Васильевич, 23.08.1876 г.р. Звание лекаря получил в 1902 г. В службе и классном чине с 1903 г. Надворный советник. На 1916 г. — младший ординатор Морского госпиталя, Севастополь. Награды: орден Св. Анны 3-й степени (1908) [7].

«Еремеевская ночь» повторилась 23.02.1918 г., когда были расстреляны офицеры, находившиеся в севастопольском «арестном доме» в ожидании исполнения приговора ревтрибунала. Среди казненных было 6 адмиралов, 5 генералов, 15 штаб- и 43 обер-офицера, 4 медицинских чина и один священник [8, 9].

Гейфман А.П. «Врач Черноморского флота. Расстрелян большевиками 16 декабря 1917 — 24 февраля 1918 в Севастополе» [6].

«Красный террор» в Ялте

Ялта стала последним городом Крыма, куда вошла Красная армия. 17.11.1920 г. в город вступили части 51-й Перекопской (Московской) стрелковой дивизии 1-й конной армии Южного фронта.

После эвакуации частей Белой армии из Крыма «...в Ялте началось систематическое и поголовное физическое истребление пленных, интеллигенции, купцов, священников и всех тех, кто своей прошлой жизнью и деятельностью не вписывался в рамки коммунистической идеологии. Не щадили ни врачей, ни сестер милосердия, ни раненых, вытаскивая их из кроватей госпиталей...» [10].

В течение нескольких дней в городе было расстреляно 7 врачей:

Акинфиев Константин Иванович, 1868 г. р. Врач Санитарного управления Добровольческой армии.

Арнгольд (Арнольд) Эдуард Егорович (Георгиевич), 19.09.1873 г. р., Санкт-Петербург. Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник ИВМА. На службе в Морском ведомстве с 1899 г. Участник военных событий в Китае в 1900–1901 гг. и Русско-японской войны 1904–1905 гг. Коллежский советник (1915). С 04.1910 г. — младший врач Сибирского флотского экипажа. Старший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (с 01.12.1915 г.). Исследователь Арктики (гидрографическая экспедиция Северного Ледовитого океана, 1910–1915 гг.). В 1919 г. — главврач санатория Морского интендантства в Ялте.

Воскресенский Константин Сергеевич, 1862 г. р. Главврач 1-го лазарета 104-й дивизии.

Кудрин Андрей Николаевич, 1874 г. р. Звание лекаря получил в 1898 г. Коллежский советник.

Макаренко Виталий Никифорович, 1890 г. р. Врач погранотряда.



Группа офицеров ледокольного парохода «Вайгач» во время перехода с Балтики на Дальний Восток. Гавер. 1909. Первый ряд: лейтенант К.В. Ломан, капитан 2-го ранга А.В. Колчак, доктор Э.Е. Арнгольд. Второй ряд: лейтенант Н.А. Гельшерт, лейтенант В.В. Нилендер, лейтенант Г.Л. Брусилов, лейтенант А.К. Пилкин. Из собрания Н.А. Черкашина

A group of officers of the icebreaking steamer "Vaigach" during the transition from the Baltic to the Far East. Havre, 1909. First row: Lieutenant K.V. Loman, Captain II rank A.V. Kolchak, Dr. E.E. Arnold. Second row: Lieutenant N.A. Gelshert, Lieutenant V.V. Nilender, Lieutenant G.L. Brusilov, Lieutenant A.K. Pilkin. From the collection of N.A. Cherkashin

Евченко Григорий Андреевич. Врач. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. Расстрелян большевиками 21 декабря 1920 в Ялте [6].

Кибер Эдуард Эмильевич (27.10.1845–01.1918). Доктор медицины. Тайный советник (09.1909). Главный



Кибер Эдуард Эмильевич
Kyber Eduard Emilyevich

доктор Севастопольского военно-морского госпиталя и санитарный инспектор Севастопольского порта (2.05.1904–1916?). Звание лекаря получил в 1871 г. В службе с 1872 г. Участник Русско-турецкой войны 1877–1878 гг. На 1903 г. — главный доктор Николаевского военно-морского госпиталя и санитарный инспектор Николаевского порта. Занимался большой общественной работой, на 1911 г. — директор Севастопольского попечи-

тельного о тюрьмах комитета, председатель местного управления Российского общества Красного Креста, главный врач Общины сестер милосердия Красного Креста, председатель Общества морских врачей в Севастополе. В 03.1917 г. вышел в отставку.

Э.Э. Кибер был расстрелян матросами эскадренного миноносца «Гаджибей» 01.02.1918 г. в Ялте: «...Доктор Кибер, старавшийся сделать санаторий местом лечения и отдыха матросов, будет расстрелян ими даже дважды — сначала на молу в Ялте, а потом у кромки моря, куда он упал и откуда к ужасу и удивлению собравшейся толпы вышел, будучи „недорасстрелянным“ черноморскими матросами...»

В Ялте были расстреляны 13 сестер милосердия, служивших в санатории № 10 Красного Креста в Ливадии, Ялтинском военном госпитале, военном лазарете № 15 в Алушке и в ряде других лечебных учреждений: Булгакова Ирина Лукинична; Васильева Лидия Ивановна; Возницкая Изабелла Ивановна; Делевская Наталья Николаевна; Залиева Нина Захаровна; Киселева Александра Романовна; Манскэ Евгения Львовна; Негоженко Мария Кузьминична; Попова Евгения Федоровна; Фотиева Евгения Ивановна; «Трубецкая кн. Наталия Николаевна, р. 1870...» (с резолюцией председателя «тройки» Э.М. Удриса: «Княжна. Расстрелять») [6].

«Красный террор» в Керчи и в Крыму

После установления Советской власти в Крыму в 1920–1921 гг. физически уничтожались все «классовые враги» нового государства, оставшиеся на полуострове после эвакуации армии Врангеля. Число расстрелянных существенно разнится: от 56 000–120 000 (Мельгунов С.П., 2008) до 12 000 человек (Ратьковский И.С., 2006; 2012) [3, 11, 13].

В списке жертв было указано 6 врачей: Роговский Александр Андреевич (Генрихович), 1875 г. р.; Левтеев Николай Николаевич, 1882 г.р., врач лазарета; Андрус

Константин Александрович, 1873 г. р. врач дивизионного лазарета; Иогансон Евгений Карлович, 1867 г. р. врач-психиатр Симферопольской психиатрической больницы; Якубовский Самуил Яковлевич, 1872 г. р.; Соев Андрей Прохорович, 1894 г. р. [6].

Расстреляны «на ст. Ладожской» (иногда Ладовская — станица в Усть-Лабинском районе Краснодарского края) 5 сестер милосердия и 3 врача.

«...Около 6 часов утра 6 марта поезд с арестованными [со стороны Армавира] подъехал к станции Ладожская...»

«...Вагоны были продвинуты в поле, в вагоны влезли солдаты и стали выбрасывать арестованных. Толпа хватала их и тут же расстреливала или прикалывала штыками. Всего в этот день погибло 62 человека. В том числе священник Федор Домбровский, войсковые старшины Несмачный и Биллевский, два врача, ветеринар...»

«...Шагах в 50 от вагона он [Шевченко, делопроизводитель Баталпашинского отдела, ярый антикоммунист] был застрелен несколькими пулями в спину. Затем таким же порядком были расстреляны два вольноопределяющихся и три девушки (родом из Анапы)» [13].

«Приказ по Войсковому Штабу Кубанского казачьего войска № 470 от 31 марта 1919 г.

Исключаются из списков войска поименованные в прилагаемом списке офицеры и чиновники, расстрелянные на ст. Ладожской в марте месяце 1918 г.

Адагумско-Азовского полка:

11. Доктор Алексан. Аф. Любитский [идентификационных данных нет]

12. Ветеринарный врач Влад. Вас. Лепосский [Лепорский Владимир Васильевич, ветеринарный врач выпуска 1914 г.].

19. Сестра милосердия Локтева.

20. Сестра милосердия Оглузденна.

21. Сестра милосердия Смольская.

22. Сестра милосердия Антоненко.

25. Доктор Захаров [«доктор 3-го Уманского п. Захаров»].

1-й и 3-й Кубанск. Дивизий.

33. Сестра милосердия Малиновская».

В годы Гражданской войны были расстреляны сестры милосердия:

Адонникова Евгения Николаевна, сестра милосердия в госпитале. Расстреляна большевиками 30.10.1920 г.: «По постановлению тройки особого отдела ВЧК Южного и Юго-Западного фронтов от 30 октября 1920 г. расстреляна...» [6, 14].

Круминг. Убита большевиками в январе 1918 г. в Кивее [6].

Курашева Маруза Тимофеевна. Расстреляна большевиками в феврале 1918 г. на разъезде Александровском под Новочеркасском [6]. «Маруза и несколько медсестер, перевязав раненых в последних боях, возвращались в город, поскольку медперсонал должен был оставаться в г. Новочеркасске. Их выследили и расстреляли недалеко от разъезда Александровка. Позже местные жители подобрали тела девушек и похоронили их» [15].

Мартынова О.В. Расстреляна большевиками в 1919 г. в Киеве [6]; «...сестры, оберегая свое право посещать тюрьмы и приносить хоть какое-нибудь облегчение жертвам коммунистического террора, вынуждены были держать себя очень осторожно с родными... А все-таки одна сестра, Мартынова, была расстреляна. Ее заподозрили в сношениях с Добрармией. Арестовали, потом выпустили. Опять взяли и расстреляли...» [16].

Морозова Александра Сергеевна, родилась 1901 г. в Москве. Сестра милосердия в госпитале в Севастополе. Расстреляна большевиками 28.12.1920 г. [6]. «По этому делу установлена и допрошена свидетельница Габриельсон А.И., которая показала, что видела Морозову при белых в Севастополе, что она дочка купца и жена полковника Белой армии. По постановлению тройки управления особых отделов ВЧК Южного и Юго-Западного фронтов от 28 декабря 1920 г. расстреляна» [17].

Штекинус Эльза Фридриховна. Взята заложником летом 1919 г. в Кременчуге. Расстреляна большевиками летом 1919 г. [6];

Шумская Лариса Александровна, р. 1902 г. Сестра милосердия в госпитале. Расстреляна большевиками 28.12.1920 г. [6]: «По постановлению тройки управления особых отделов ВЧК Южного и Юго-Западного фронтов от 28 декабря 1920 г. расстреляна» [18].

Якубова Елизавета Акимовна, родилась в 1883 г. в Одессе. Сестра милосердия в госпитале. Расстреляна большевиками 27.11.1920 г. в Одессе [6, 19].

Пархоменко Вера Игоревна. Осталась с ранеными в ст. Елизаветинской и расстреляна большевиками 2.04.1918 г. в той же станице (по другим данным — 09.04.1918 г. в станице Батуриной) [6].

«...2 апреля в станицу Елизаветинскую пришел большевистский карательный отряд, который обошел все училища и школы станицы, приспособленные под лазареты, и во всех них перебил оставленных раненых и больных...»

«...Об этом же избиении раненых учительница женского училища показала, что большевики запретили находившимся при оставшихся раненых двум врачам и сестре милосердия подавать им медицинскую помощь...»

«Кроме того, тогда же были убиты и две сестры милосердия, из которых одну большевики бросили в Кубань, а другую, совсем молодую девушку, институтку 6 кл[асса] Веру Пархоменко, расстреляли за кладбищем станицы» [20].

Погибшим сестрам были посвящены стихи: «Сестрам милосердия, оставшимся с ранеными в ст. Елизаветинской. 1918 год».

«...Все вы сносили с улыбкою светлой,
И лишь болезненно-детский упрек
В том, что не в силах вы вырвать у смерти,
Грустною тенью на очи вам лег...
Так отдохните, хотя бы в могилах...
Пусть будет легок покров вам земной,

Чистые сердцем... богатые силой,
В жизни вам вечной — «Вечный покой!»

Заборская Надежда⁴.

В период ведения боевых действий погибли или умерли от ран:

Крошечкин. Военный врач. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Умер от ран в мае 1918 г. в Новочеркасске» [6].

«...Пока красные соображали, доктор выхватил револьвер, выстрелил и вместе с сестрами бросился бежать. Красные открыли огонь и ранили доктора [Крошечкина] в руку с раздроблением кости. Рана в походе загрязнилась, и он скончался в Новочеркасске» [21].

Косенко. В Вооруженных силах Юга России; с июля 1919 старший врач во 2-м Корниловском полку [6].

Косенко Александр Самуилович, 1880 г. р. Звание лекаря получил в 1908 г. Коллежский ассессор. Умер от тифа в октябре 1919 г. при отходе от Орла [6].

Иванов. Врач. Во ВСЮР и Русской Армии во 2-м Корниловском полку. Убит летом 1920 г. у кол. Орлово [6].

«Доктор Иванов, тоже 2-го полка, был убит при налете конницы Жлобы [красный командир Дмитрий Петрович Жлоба] в Северной Таврии, в колонии Орлово» [21].

Введенский Михаил. Врач. В Добровольческой армии; участник похода Яссы-Дон в составе штаба Стрелкового полка отряда полк. Дроздовского. Полковой врач. Убит 22 апр. 1918 под Ростовом» [6]. Наиболее вероятно (1 фамилия — «Введенский Михаил» в РМС на 1910–1916 гг.): Введенский Михаил Николаевич, 1873 г. р. Звание лекаря получил в 1903 г. На 1910–1916 гг. — младший ординатор Общины Красного Креста, Харьков [7].

На период «Ледяного похода» в боях под Ростовом: «...Офицеры лишились своих послужных списков. В завершение всего — несколько раненых и убитых. Среди последних — всеми уважаемый старший врач полка, доктор Введенский, „дядя Миша“, прибывший в наш отряд еще в Румынии с должности дивизионного врача 2-й стр[елковой] дивизии...» [22].

Однако на 1924 г. имеется официальная запись — Введенский Михаил Николаевич, 1873 г.р. Звание лекаря получил в 1903 г. Врач Почтово-телеграфного округа, г. Харьков [23]. Наиболее вероятно — доктор М.Н. Введенский в 1918 г. был ранен и ошибочно записан убитым.

В последующие годы из числа сестер милосердия «Ледового» похода погибли:

Кунделескова Татьяна Семеновна. «Студентка-медицинка. В Добровольческой армии с конца 1917; сестра милосердия в офицерском отряде полковника Симановского, затем в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода во 2-й роте полка. Убита 1919 у Корочи под Купянском» [6].

⁴ Заборская Надежда Николаевна (в зам. Башмакова). Александровское военное училище 1917. Прапорщик. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Во ВСЮР и Русской Армии до эвакуации Крыма. Подпоручик. В эмиграции в Югославии (в Белграде), затем в Парагвае. Застрелилась в Асунсьоне [6].



Участники 1-го Кубанского похода генерала Корнилова: сестра В.С. Левитова [стоит], сестра Таня Кунделекова и офицеры их роты

Participants of the 1st Kuban campaign of General Kornilov: sister V.S. Levitov [standing], sister Tanya Kunderlekova and officers of their company

«2-й роты — Таня Кунделекова, медичка, была ранена в 1-м походе и убита в 1919 г., у города Короча...» «...была ранена в голову и сестра Таня, когда она перевязывала своего ротного командира полковника Румянцева (это было при прорыве красных на Купянск и Белгород). Умерла она в санитарном поезде Наталии Лавровны Корниловой» [24].

Кадушкина Лидия Алексеевна. «Сестра милосердия. С конца 1917 в Кубанской армии, Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода в Черкесском конном полку. Убита в 1918 г.» [6].

Константинова Анна Константиновна. «Сестра милосердия. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода. Убита в 1920 г. у села Наталиевка Таврической губернии» [6].

Куркина Лидия Алексеевна. «Сестра милосердия. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода в Офицерском (Марковском) полку. Убита в 1920 г. в Крыму» [6].

Чубарина Анна Константиновна. «Сестра милосердия. В Добровольческой армии в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода в пулеметной роте полка. В Вооруженных силах Юга России сестра милосердия в 1-м Корниловском полку. Убита 25 (26) мая 1920 г. в селе Наталиевка (у Перекопа) в Крыму» [6].

Энгельгардт Вера Вадимовна. «Сестра милосердия. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода, затем в Сводно-гвардейском отряде. Участник Бредовского похода. 20 июля 1920 г. эвакуирована в Югославию. Возвратилась в Крым. Убита в августе 1920 г. во время десанта на Кубани⁵» [6].

Салтыкова Варвара Ивановна. «Сестра милосердия. В Добровольческой армии с декабря 1917 г. в отряде полковника Кутепова. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода в Корниловском ударном полку; затем в госпитале в Тихорецкой. Ум. от тифа в конце 1918 — начале 1919 г. во Владикавказе» [6].

Ильченко Елена Васильевна. «Из казаков Кубанской обл. Артистка. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода: сестра милосердия в армейском лазарете. Во 2-м Кубанском походе — в 1-й офицерской (Марковской) батарее. Убита 2 октября 1918 г. под Армавиром» [6].

Башкова Ольга Ивановна. «Сестра милосердия. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода. Убита 15–16.04.1918 г. у Горькой Балки». Возможно, ошибка первичных данных: «Горшкова Ольга Ивановна» [6].

Грекова Вавочка. «Сестра милосердия. Участник 1-го Кубанского (Ледяного) похода в Партизанском полку. Убита 31.03.1918 г. под Екатеринодаром» [6].

«Тут же на холме находились и оба командира полков с своими адъютантами, и среди них молоденькая сестра милосердия в черной косынке — Вавочка, которая, сидя спиной к противнику, старательно набивала пулеметную ленту патронами и весело болтала с окружающими... Вавочка, падчерица донского полковника К.М. Грекова, — любимица всей Добровольческой армии. Веселая, всегда жизнерадостная, цветущая чистой нетронутой юностью, она не состояла ни при одном лазарете, а появлялась всюду, где нужна была помощь раненым...

...Через день ее принесли мертвой с боевого участка партизан. Ее нашли вместе с убитой подругой в поле за цепями с несколькими шрапнельными пулями в груди и маленькой куколкой, зажатой в застывших руках...» [25].

Водяковская Нина. «Сестра милосердия в Марковских частях. Убита 02.08.1920 г. в Карачекраке» [6].

Гайдукова Александра Яковлевна. «Сестра милосердия Корниловского ударного полка. Убита летом 1918 г. в станции Мечетинской» [6].

Кадилова Юлия. «Сестра милосердия. В Офицерском отряде полковника Литвинова. Убита» [6].

Кирнос София. «Сестра милосердия в 1-м Марковском полку. Убита 21.10.1920 г. у Геническа» [6].

Лезтцкая(?) Нина. «Сестра милосердия в околотке 1-го Офицерского (Марковского) полка. Убита 20.12.1918 г. под селом Высоцким» [6].

Малышева М.Н. «Сестра милосердия в отряде генерала Семилетова. Убита 11.05.1919 г. у х. Какичева на Донце» [6].

Шишко Ксения. «Сестра милосердия Корниловского военного училища. Убита в Кубанском десанте 16.08.1920 г. под горой Камышеватой у Анапы» [6].

Давыдова Тамара Николаевна (урожденная княжна Черкасская), [1893–1918 гг.]. «Сестра милосердия. Убита 27.01.1918 г. у ст. Елизаветинской» [6]. Княжна Черкасская в Первую мировую служила вахмистром конной разведки, затем в женском батальоне смерти.

⁵ «Улагаевский десант». Войсковая операция «Русской армии» против РККА на Кубани. Высадка десанта происходила в районе Ахтари. Командующий — генерал-лейтенант С.Г. Улагай.

На стене храма-памятника [Церковь в честь святого праведного Иова Многострадального], открытого в Брюсселе в 1950 г. на пожертвования русских эмигрантов, есть памятная доска с таким посвящением: «Тамара Николаевна Давыдова, рожденная княжна Черкасская, старший фейерверкер 2-й конно-артиллерийской батареи Добровольческой армии. Пала смертью храбрых в бою у станицы Елизаветинской в 1918 г.».

Огданец-Обыдовская Клавдия Ивановна. «Сестра милосердия в Гвардейском кавалерийском полку. Убита 01.10.1920 г. у села Марьинского на Днестре» [6].

«... в отличие от других сестричек милосердия гвардейских Кирасирских полков. Таких, как Огданец-Обыдовская Клавдия Ив. или княжна Оболенская Зоя Алекс. 1895 г. р. Княжна была награждена Георгиевским крестом 4 ст. Ранена 1 октября 1920 г. у села Марьинского на Днестре. В том же бою сестричка Огданец-Обыдовская была убита».

«Оболенская княжна Зоя Алексеевна* (в зам. Бакеева) родилась 25 декабря 1895 г. в Чериковском уезде Могилевской губернии. Сестра милосердия. С конца 1918 г. до августа 1919 г. сотрудник организации «Азбука» в Киеве. Во ВСЮР и Русской Армии; сестра милосердия в Гвардейском кавалерийском полку до эвакуации Крыма. Ранена 1 октября 1920 г. у села Марьинского. Георгиевский крест 4-й степени. В эмиграции с 1922 г. в Бадене, затем в США. Умерла 20 марта 1956 г. в Вестоне (штат Массачусетс)» [6].

«Я уже писал, что была убита сестра милосердия эскадрона л.-гв. Кирасирского Его Величества полка Огданец-Обыдовская. Тогда же была ранена княжна Оболенская Зоя, ровесница наших девушек. В тех же боях у Днестра под Основой погибла молодая сестра милосердия Алла Погорельская. Под огнем, в том числе и артиллерийским, Алла перевязывала раненых, пока не была ранена осколком снаряда в пах. Теперь уже ее подопечные сделали ей перевязку и сумели под огнем перенести ее в Лавру, где была больница. Окрепнув после госпиталя, она продолжала борьбу, очевидно, в передвижном полковом перевязочном пункте-летучке» [26].

Погорельская Алла. «Сестра милосердия (перешла от красных в Киеве). Убита в 1920 г. под Основой» [6].

Еще одним «физическим» состоянием человека на войне был «плен» («ограничение свободы комбатанта и некомбатанта, принимавшего участие в боевых действиях»).

Взятых в плен военных врачей, фельдшеров и сестер милосердия все стороны конфликта («белые», «красные», «зеленые» и др.), как правило, ценили. Их по большей части не «пускали в расход». Частыми фактами той войны была их «перевербовка» и зачисление (добровольное или насильственное) в свои ряды.

Данных о судьбе врачей, плененных частями Белой армии, нет. Возможно, это не считалось «пленением», а было освобождением от «красных».

Следует не только вспомнить, но и помнить, что ВСЕ врачи (военные и гражданские), прошедшие Первую мировую войну и участвовавшие в Гражданской войне,

были выпускниками медицинских факультетов Императорских университетов (Московского, Киевского, Дерптского-Юрьевского, Новороссийского и др.) и Императорской Военно-медицинской Академии до 1918 г. В подавляющем большинстве случаев они имели соответствующее так называемое «социальное происхождение».

Именно они составляли основу медицинской службы Белой Армии. В их распоряжении были уже сформированные войсковые лазареты, полевые госпитали, частные лазареты и санитарные поезда (войсковых частей РИА и формирований РОКК). Таким образом, в Белой армии имелся определенный состав врачей и сестер милосердия с опытом оказания помощи при ведении боевых действий Первой мировой войны. Белая армия, особенно на начальных этапах Гражданской войны, на уровне войскового звена была значительно лучше и качественнее, и количественно, обеспечена медицинским персоналом. Нередкими были случаи, когда врачи, мобилизованные в РККА, при первом же удобном случае переходили к «противнику».

В период боевых действий в плен к большевикам попало более 250 военных врачей (возможно, их было значительно больше).

Часть из них (225 человек) в разные годы находились под наблюдением ВЧК-ГПУ: Симферопольском ГПУ, Одесском ГПУ, Елисаветградской ЧК, Керченской ЧК и др. [6].

72 военных врача из числа взятых в плен в Европейской части России остались в СССР и на 1924 г. продолжили работу на врачебных должностях. Из них на 1924 г. 25 врачей служили в рядах РККА. О судьбе еще 74 врачей данных на 1924 г. нет. Их фамилий нет и среди захороненных в эмиграции [6, 23, 30].

Еще 53 врача из числа пленных были направлены на Кавказский фронт (в последующем в СКВО)⁶. 5 врачей были направлены на службу в Запасную армию и т.д.

В итоге: в ходе так называемой «Долгой войны» (1914–1923 гг.) российская медицина потеряла огромное число врачей.

В Первой мировой войне, по сведениям Отдела военной статистики ЦСУ СССР (1925), потери среди военных врачей Русской императорской армии составили: убитыми — 28, умершими от ран — 3, пленных и пропавших без вести — 730 человек [28].

Основные потери врачебного состава пришлось на годы Гражданской войны. Так, в Предисловии к «Списку медицинских врачей С.С.С.Р.» на 1924 г. сказано:

«За эти 10 лет [1914–1923 гг.] состав врачей резко изменился: с одной стороны, войны империалистическая и гражданская, громадное развитие эпидемий вызвали досрочные выпуски врачей, значительный рост их числа, с другой, эти же факторы, особенно эпидемия сыпняка,

⁶ Кавказский фронт — оперативно-стратегическое объединение войск РККА во время Гражданской войны, был создан против войск А.И. Деникина на основании Постановления РВСР от 16.01.1920 г. в результате переименования Юго-Восточного фронта.

вырвали громадное количество жертв из врачебной среды» [23].

В этот период из примерно 28 400 врачей-мужчин, получивших звание «лекарь» и учтенных в Российском медицинском списке на 1916 г., в СССР осталось около 12 160 человек. Таким образом, за 10 лет «Долгой войны» Россия потеряла до 16 000 врачей-мужчин убитыми, умершими от болезней и ран, пропавшими без вести и эмигрировавшими.

Данные о численности врачей-женщин и особенно сестер милосердия на этот период недостоверные.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов (в концепцию и план исследования, сбор данных, анализ данных и выводы, подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. К расстрел в Выборге. Новая жизнь. 1918:90(305) 2 (15) мая. [To be shot in Vyborg. *New life*. 1918:90(305) 2 (15) May. (In Russian)].
2. Ратьковский И.С. Красный террор и деятельность ВЧК в 1918 году. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, (СПб.: Типография изд-ва СПбГУ). 2006:279, [6] с. [Ratkovsky I.S. The Red Terror and the activities of the Cheka in 1918. St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg University, (St. Petersburg: Printing House of St. Petersburg State University). 2006:279, [6] p. (In Russian)].
3. Ратьковский И.С. Хроника белого террора в России. Репрессии и самосуды, 1917–1920. М.: Алгоритм, 2018:512. [Ratkovsky I.S. Chronicle of the White Terror in Russia. Repression and lynching, 1917–1920. Moscow: Algorithm, 2018:512. (In Russian)].
4. Мамонтов С. Походы и кони. Воспоминания юнкера, прапорщика, поручика Сергея Мамонтова о Гражданской войне. М.: АСТ, 2023:448. [Mamontov S. Hiking and horses. Memoirs of Junker, Ensign, Lieutenant Sergei Mamontov about the Civil War. AST, 2023:448. (In Russian)].
5. Амфитеатров-Кадашев В. Страницы из дневника. Публ. С.В. Шумихина. Минувшее. София де Бодэ. Часть 4. Валькирия. М.: СПб., 1996:20:436–635.. [Amfiteatrov-Kadashev V. Pages from the diary. Publ. S.V. Shumikhina. Past. M.; St. Petersburg, Sofia de Bode. Part 4. Valkyrie. 1996:20:436–635. (In Russian)].
6. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. Волков С.В. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС (ПФ Красный пролетарий). 2002:671. [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War. Volkov S.V. St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, (Red Proletarian PF). 2002:671. (In Russian)].
7. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутренних Дел на 1916 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек по сведениям на 1 мая 1916 г. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List published by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies as of May 1, 1916 Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
8. Шрамченко Я.В. Жуткие дни... Агония Черноморского флота. *Морские записки*. 1961;54:41–80. Нью-Йорк. [Shramchenko Ya.V. Terrible days... The agony of the Black Sea Fleet. Marine Notes. 1961;54:41–80. New York. (In Russian)].
9. Кузнецов Н.А. Русский флот на чужбине. М.: Вече, 2009:459. [Kuznetsov N.A. Russian Navy abroad. Moscow, Already, 2009:459. (In Russian)].
10. Абраменко Л.М. Последняя обитель. Крым, 1920–1921 годы. 1-е. Киев: МАУП, 2005:480. [Abramenko L.M. The Last Abode. Crimea, 1920–1921. 1st. Kiev: IAPM, 2005:480. (In Russian)].
11. Мельгунов С.П. Красный террор в России (1918–1923); Чекистский Олимп. С.П. Мельгунов. 2-е изд., доп. М.: Айрис-пресс, 2008:398. [Melgunov S.P. The Red Terror in Russia (1918–1923); The Chekist Olympus. S.P. Melgunov. 2nd ed., add. Moscow, Irispress, 2008:398. (In Russian)].
12. Ратьковский И.С. Красный террор С.П. Мельгунова. Санкт-Петербургский государственный университет. Проблемы исторического регионоведения: Сборник научных трудов. СПб.: Издательский дом Санкт-Петербургского университета, 2012;3:365–372. [Ratkovsky I.S. Red Terror S.P. Melgunov. St. Petersburg State University. *Problems of historical regional studies: A collection of scientific papers*. St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg University, 2012;3:365–372. (In Russian)].
13. Блазнов А.Г. Смерть генерала Раддаца 6 марта 1918 г. Красный террор глазами очевидцев. М., 2010:237–239. [Blaznov A.G. The death of General Raddatz on March 6, 1918. Red Terror through the eyes of eyewitnesses. M., 2010:237–239. (In Russian)].
14. ЦГАООУ «Центральный государственный архив общественных объединений Украины» №71995 фп. [TSGAOU «Central State Archive of Public Associations of Ukraine» No. 71995 fp. (In Russian)].
15. Джалаева А. Сестра милосердия. *Калмыцкая правда*. 24-11-2022. [Jalaeva A. Sister of Mercy. *The Kalmyk truth*. 24-11-2022. (In Russian)]. URL: <http://halmgynn.ru/13683-sestra-miloserdia.html>
16. Волков С.В. Красный террор глазами очевидцев. 2018. [Volkov S.V. Red Terror through the eyes of eyewitnesses, 2018. (In Russian)]. URL: coolib.com/b/181411/read
17. ЦГАООУ, №69066 фп.
18. ЦГАООУ №71419 фп.; №71035 фп.; №69289 фп.
19. ЦГАООУ. №6128фп.; №69034 фп.
20. Красный террор в годы Гражданской войны. Дело №2. Акт расследования по делу об избитии большевиками в лазаретах станции Елизаветинской раненых и больных участников Добровольческой армии. 20 марта 1919 года г. Екатеринодар. Под ред Ю. Фельштинского. М.: ТЕРРА-Книжный клуб, 2004:512. [Red Terror during the Civil War. Case No.2. An act of investigation into the case of the beating of wounded and sick members of the Volunteer Army by the Bolsheviks in the infirmaries of the village of Elizavetinskaya. March 20, 1919 Ekaterinodar. Edited by Yu. Felshtinsky. Moscow, TERRA-Knizhny club, 2004:512. (In Russian)].
21. По материалам сестры В.С. Васильевой-Левитовой. В книге Левитов М.Н. «Материалы по истории Корниловского ударного полка». Тип. Societe Dimprimerie Periodiques et Dedition 32, nie de Mënilmontant, Paris.; [Based on the materials of Sister V.S. Vasilyeva-Levitova. In the book Levitov M.N. “Materials on the history of the Kornilov shock regiment”. Type. Societe Dimprimerie Periodiques et Dedition 32, nie de Mënilmontant, Paris. (In Russian)].
22. Из истории Дроздовского отряда. ГАРФ. Ф. Р-5881. Оп. 1. Д. 585. Л. 290–347. Машинопись. В кн.: «Дон в годы революции и Гражданской войны: 1917–1920 гг.». Сб. док.: в 2 т. Т. 1: Март 1917 — май 1918. Науч. ред. д-р ист. наук, проф. О.М. Морозова. Ростов н/Д: Альтаир, 2017:458. Стр. 376.; [From the history of the Drozdovsky detachment. Garf. F. R-5881. OP. 1. D. 585. L. 290–347. Typewriting. In the book: “Don in the years of revolution and Civil War: 1917–1920.”: Sat. doc.: in 2 vols. Vol. 1: March 1917 — May 1918. Nauch. ed. by Dr. Annie. O. M. Morozova. Rostov N. A: Altair, 2017:458. P. 376. (In Russian)].
23. Список медицинских врачей С.С.С.Р.: (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения РС.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с.; [List of medical doctors of the USSR.: (as of January 1, 1924). Moscow: Nar. commissariat of Health R.S.F.S.R., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].
24. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж, 1974:669. [Materials for the history of the Kornilov Shock regiment. Rev. comp. M.N. Levitov. Paris, 1974:669. (In Russian)].
25. Богаевский А.П. Воспоминания генерала А.П. Богаевского: 1918 г.: Ледяной поход. Нью Йорк, Музей Белого движения Союза первоходников, 1963:150. [Bogaevsky A.P. Memoirs of General A.P. Bogaevsky: 1918: Ice campaign. New York, Museum of the White Movement of the Union of Pioneers, 1963. (In Russian)].
26. Ваниев И. Победенным слава и честь! [Vaniev I. Glory and honor to the vanquished! (In Russian)]. URL: proza.ru/2010/07/27/830
27. Страницы выборгской истории: сб. ст. кн. 2, под ред. С.А. Абдуллиной, Е.Н. Калчикова. Из содерж.: Гражданин Выборга: воен. врач М.М. Карпинский (1868–1937), З.А. Новоселова. Выборг, Европейский Дом, 2002:730. С. 300–311; [Pages of Vyborg history: collection of art. Book 2, edited by S.A. Abdullina,

- E.N. Kalshchikova. From the contents: Citizen of Vyborg: military doctor M.M. Karpinsky (1868–1937), Z.A. Novoselova. Vyborg, European House, 2002:730. pp. 300–311. (In Russian)].
28. Россия в Мировой войне 1914–1918 года (в цифрах) [Текст]. Предисловие: управляющий Центр. стат. упр. П. Попов СССР. Центр. стат. упр. Отд. воен. статистики. М.: Б. и., (тип. М.К.Х. им. Ф.Я. Лаврова). [2], 1925:103, табл. [Russia in the World War of 1914–1918 (in numbers) [text]. Preface: managing center. stat. upr. P. Popov of the USSR. Centre. stat. upr. Otd. voen. statistics. Moscow: Bl. I., (type. M.K.H. named after F.Ya. Lavrov). [2], 1925:103, Table. (In Russian)].
 29. Акт государственной историко-культурной экспертизы проекта зон охраны объекта культурного наследия регионального значения «Братская могила двух сестер милосердия, расстрелянных белогвардейцами, и летчиков, погибших в авиационной катастрофе», расположенного по адресу: Волгоградская область, Урюпинский район, хутор Ольховский. 21 января 2022 г. с. 7–8; [The act of the state historical and cultural expertise of the project of zones of protection of the cultural heritage object of regional significance “The mass grave of two sisters of mercy shot by the White Guards and pilots killed in an air crash”, located at the address: Volgograd region, Uryupinsky district, Olkhovsky farm. January 21, 2022, pp. 7–8. (In Russian)].
 30. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The Forgotten Graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
 31. Мейснер Д.И. Миражи и действительность [Текст]: Записки эмигранта. Дмитрий Мейснер. М.: Изд-во Агентства печати «Новости», 1966:298 с.: портр.; с.89; [Meisner D.I. Mirages and reality [Text]: Notes of an emigrant. Dmitry Meisner. Moscow: Publishing House of the Novosti Press Agency, 1966:298: portr.; p.89. (In Russian)].

Поступила 20.06.2023
Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве
Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний ВМА имени С.М. Кирова (филиал, г. Москва).

Information about the authors

Victor G. Abashin — Dr of Sci. (Med.), Professor, Doctor in the Consultative Department of the P.V. Mandryka Central Research Institute
Vladimir B. Simonenko — Dr of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Emergency Therapy at the branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow
Pyotr A. Dulin — Dr of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Therapy at the branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow