

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВОЕННЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМ. П.В. МАНДРЫКА

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-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,5.

Усл. печ. л. 10,29.

Уч.-изд. л. 9,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2025

Том 103, № 2

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, доцент

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук, проф.

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

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

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук

П.Е. КРАЙНЮКОВ — д-р мед. наук, проф.

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, доцент

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)

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», 2025

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
"ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY"

CENTRAL MILITARY
CLINICAL HOSPITAL P.V.
MANDRYKA

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

2025

Volume 103, № 2

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, docent

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc, prof.

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

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,

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, prof.

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)

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, 2025

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

Семаков А.А., Сапего Е.Г., Кириенкова Е.Д., Солдатов В.Д., Сфиева К.И. Возможности стволовых клеток в восстановлении тканей и органов

Оригинальные исследования

Теряева Н.Б., Кван О.К., Данилов Г.В., Струнина Ю.В. Ранние признаки патологии эритропоэза в общем анализе крови в отсутствие анемии

Никольский А.В., Кравчук В.Н., Трофимов Н.А., Мухин А.С., Рыбинский А.Д., Волков Д.В., Петров Д.В., Шарабрин Е.Г., Гришин В.А. Оценка качества жизни пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации в сочетании с катетеруправляемым селективным тромболизом при острой ишемии конечности, развившейся в острой стадии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Витт К.Н., Кондратьев М.Ю., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Горганеева А.А. Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Жирков И.И., Рыбина О.В., Гуляев Н.И., Рукавицын О.А. Гепцидин и растворимый рецептор трансферрина: значение в патогенезе и диагностике анемии хронических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кокорин В.А., Гимадиев Р.Р., Вареха Н.В. Сравнительный анализ эффективности терапии препаратом железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Ким И.Г., Богомолов П.О., Коноплева М.В., Семенов Т.А., Кохановская Н.А., Казначеева Е.И., Суслов А.П., Чернов А.А., Душкин А.Д., Крюков Е.В., Зубкин М.Л. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хронической HCV-инфекцией: проблемы диагностики и лечения

Заметки и наблюдения из практики

Стеклов В.И., Лепендин С.О., Морозова Н.В. Клинический случай впервые диагностированного пароксизма фибрилляции предсердий в ходе катетерной абляции по поводу синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта

Reviews and lectures

Semakov A.A., Sapego E.G., Kirienkova E.D., Soldatova V.D., Sfieva K.I. Potential of stem cells in tissue and organ regeneration, current clinical trials

Original investigations

Teryaeva N.B., Kvan O.K., Danilov G.V., Strunina Yu.V. Early signs of impaired erythrocyte maturation provided in a complete blood count in the absence of anemia

Nikolsky A.V., Kravchuk V.N., Trofimov N.A., Mukhin A.S., Rybinsky A.D., Volkov D.V., Petrov D.V., Sharabrin E.G., Grishin V.A. Assessment of quality of life in patients after endovascular revascularization in combination with catheter-directed selective thrombolysis for acute limb ischemia developed in the acute stage of the new coronavirus infection COVID-19

Tukish O.V., Kuzheleva E.A., Vitt K.N., Kondratyev M.Yu., Soldatenko M.V., Ogurkova O.N., Garganeeva A.A. Iron deficiency in chronic heart failure with preserved ejection fraction

Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Zhirkov I.I., Rybina O.V., Gulyaev N.I., Rukavitsyn O.A. Hepcidin and the soluble transferrin receptor: significance in the pathogenesis and diagnosis of anemia of chronic diseases in patients with HIV infections

Gurkina A.A., Stuklov N.I., Kokorin V.A., Gimadiev R.R., Varekha N.V. Comparative analysis of the effectiveness of iron therapy with a hepcidin-independent absorption mechanism in patients with chronic heart failure

Kim I.G., Bogomolov P.O., Konopleva M.V., Semenenko T.A., Kokhanovskaya N.A., Kaznacheeva E.I., Suslov A.P., Chernov A.A., Dushkin A.D., Kryukov E.V., Zubkin M.L. Mixed cryoglobulinemia associated with chronic HCV infection: problems of diagnosis and treatment

Notes and observations from practice

Steklov V.I., Lependin S.O., Morozova N.V. First diagnosed paroxysm of atrial fibrillation during catheter ablation for Wolf–Parkinson–White syndrome

Дискуссия

Самородская И.В., Какорина Е.П., Котов С.В. Несоответствие поводов обращения в поликлинику и причин смерти больных, умерших от «неопределенных» болезней нервной системы

152

Discussion

Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Kotov S.V. Reasons for medical care outpatient who died from “unspecified” diseases of the nervous system

История медицины

Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Русская эмиграция «Первой волны»: военные врачи и сестры милосердия в Болгарии

159

History of medicine

Abashin V.G., Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Dulin P.A. Russian emigration of the “First wave”: military doctors and nurses in Bulgaria

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, 2025

Семаков А.А.¹, Сапего Е.Г.², Кириенкова Е.Д.³, Солдатова В.Д.⁴, Сфиева К.И.⁵

ВОЗМОЖНОСТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ВОССТАНОВЛЕНИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

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

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Регенеративная медицина, основанная на применении стволовых клеток (СК), представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицины. Цель работы. Рассмотреть возможности использования СК в восстановлении тканей и органов, а также проанализировать текущие клинические испытания в этой области. Материал и методы. В статье рассматриваются такие виды СК, как эмбриональные, плюрипотентные и мезенхимальные, а также анализируются текущие клинические испытания по их применению. Результаты. Основное внимание уделено механизмам действия СК после трансплантации, вопросам их долгосрочной безопасности, механизмам дифференцировки и интеграции в ткани организма. Заключение. Несмотря на достигнутые успехи, применение СК сопряжено с рядом нерешенных проблем, таких как риск злокачественной трансформации клеток и возможность передачи вирусов при аллогенной трансплантации.

Ключевые слова: регенеративная медицина; стволовые клетки; эмбриональные стволовые клетки; плюрипотентные стволовые клетки; мезенхимальные стволовые клетки; тканевая регенерация; клинические испытания; дифференцировка клеток; иммуномодуляция.

Для цитирования: Семаков А.А., Сапего Е.Г., Кириенкова Е.Д., Солдатова В.Д., Сфиева К.И. Возможности стволовых клеток в восстановлении тканей и органов. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):85–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-85-91>

Для корреспонденции: Семаков Александр Анатольевич — e-mail: liliya.alikbaeva@rambler.ru

Alexander A. Semakov¹, Elizaveta G. Sapego², Ekaterina D. Kirienkova³, Valeriya D. Soldatova⁴, Kamila I. Sfieva⁵

POTENTIAL OF STEM CELLS IN TISSUE AND ORGAN REGENERATION. CURRENT CLINICAL TRIALS

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

²Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia

³Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

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

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Regenerative medicine, based on the use of stem cells (SC), represents one of the most promising areas of modern medicine. Objective: to explore the possibilities of using SC in the restoration of tissues and organs, as well as to analyze current clinical trials in this field. Material and methods. The article examines types of SC such as embryonic, pluripotent, and mesenchymal stem cells, and analyzes current clinical trials regarding their application. Results. The main focus is on the mechanisms of action of SC after transplantation, issues of their long-term safety, mechanisms of differentiation, and integration into the tissues of the body. Conclusion. Despite the progress made, the application of SC is associated with a number of unresolved issues, such as the risk of malignant transformation of cells and the possibility of virus transmission during allogeneic transplantation.

Key words: regenerative medicine; stem cells; embryonic stem cells; pluripotent stem cells; mesenchymal stem cells; tissue regeneration; clinical trials; cell differentiation; immunomodulation.

For citation: Semakov A.A., Sapego E.G., Kirienkova E.D., Soldatova V.D., Sfieva K.I. Potential of stem cells in tissue and organ regeneration, current clinical trials. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):85–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-85-91>

For correspondence: Alexander A. Semakov — e-mail: liliya.alikbaeva@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Регенеративная медицина (РМ) представляет собой быстро развивающуюся область современной биомедицинской науки, направленную на восстановление поврежденных или утраченных тканей и органов путем активации эндогенных стволовых клеток (СК) и трансплантации клеточных культур [1]. Одним из ключевых разделов РМ является терапия СК. Она предполагает использование живых СК различного происхождения, которые при введении в организм пациента могут полноценно функционировать, что способствует улучшению или модификации существующей функции любого органа или ткани, а также их восстановлению [2]. Актуальность данной темы обусловлена растущими потребностями в эффективных методах лечения широкого спектра заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и травмы опорно-двигательной системы.

В данной работе будут рассмотрены основные типы СК: плюрипотентные (ПСК), включающие в себя эмбриональные и индуцированные плюрипотентные СК, и зрелые (ЗСК), которые включают в себя мезенхимальные СК. Каждый тип клеток имеет свои уникальные характеристики и потенциал использования в клинической практике. Особое внимание будет уделено изучению механизмов, посредством которых СК способствуют регенерации тканей, включая дифференциацию в специализированные клетки, секрецию факторов роста и цитокинов, а также участие в ангиогенезе.

Настоящая статья направлена на выявление ключевых аспектов и перспектив использования СК, а также на анализ текущих достижений и проблем, с которыми сталкиваются исследователи в области РМ.

Классификация СК

Являясь недифференцированными клетками, способными к делению и самообновлению, СК могут быть получены как из эмбриональных, так и из зрелых тканей [3]. Способность СК к самообновлению заключается в поддержании недифференцированного состояния благодаря микроокружению и влиянию специфических ростовых факторов. В определенных условиях такие клетки могут дифференцироваться в специализированные клетки, например, клетки сердечной мышцы или поджелудочной железы, продуцирующие инсулин.

Ниши СК (места их скопления) существуют практически во всех органах и тканях, но с возрастом количество клеток в нишах уменьшается, а их качество снижается. Согласно современной теории старения, подобные процессы лежат в основе возрастных изменений всех структур организма [4].

Вне организма также можно искусственно культивировать СК. Для этого их изолируют из костного мозга, мышечной или жировой ткани, кожи или волосных фолликулов. В процессе культивирования клетки сохраняют стабильный хромосомный набор и генную экспрессию на протяжении длительного времени (до 300 дней). Кроме того, СК демонстрируют устойчивость к инфекционным и мутагенным факторам, что делает их перспективным инструментом в РМ.

Особенностью СК является их высокая способность к делению [5]. Основная функция таких клеток в организме заключается в регенерации и репарации тканей, возникающих в результате различных повреждений. Они способны активизироваться при любом нарушении функционирования органов и систем, а также при воспалении, возникающем в какой-либо части организма. Кроме того, СК обладают плюрипотентностью, которая означает способность СК дифференцироваться в несколько типов клеток, принадлежащих к различным органам и тканям.

Различают два основных типа СК: ПСК и ЗСК [6]. К ПСК относятся эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), которые извлекаются на самой ранней стадии развития эмбриона из области, впоследствии дающей начало трем зародышевым листкам, из которых формируются все органы и ткани организма.

Каждая отдельная ПСК обладает возможностью преобразовываться в три основных типа клеток, соответствующих мезодерме, энтодерме и эктодерме [7]. На данный момент единственными источниками подобных клеток являются внутренняя клеточная масса бластоцисты — эмбриона, который находится на стадии развития от 3 до 5 дней, и клетки, изолированные и специально культивированные из тканей эмбриона возрастом от 5 до 10 дней, предназначенные для формирования гонад (зародышевые СК). Чтобы создать линию ЭСК, внутреннюю клеточную массу извлекают из бластоцисты и помещают в чашку Петри с питательной средой. Через несколько дней в чашке формируется клеточная колония. Клетки можно считать эмбриональными, если они проходят специальные стандартные тесты и способны к самоподдерживанию. В одной бластоцисте содержится около 30 ЭСК. Данные клетки составляют внутреннюю массу бластоцисты и могут стать основой для образования миллиардов высокоспециализированных клеток, из которых формируются различные органы, такие как легкие, сердце и кожа.

Важно отметить, что ЭСК обладают уникальной способностью к самообновлению и дифференциации в любые клеточные типы организма. Подобный потенциал делает их незаменимыми для исследований в области РМ, направленных на лечение различных заболеваний и повреждений тканей.

Соматические или ЗСК — это недифференцированные клетки, присутствующие в зрелых тканях, которые способны делиться и затем дифференцироваться в специализированные клетки [8]. Основная функция данных клеток заключается в восстановлении поврежденных клеток в органах, где они находятся.

К группе ЗСК относят: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные прогениторные клетки.

Гемопоэтические СК (ГСК) и их предшественники — наиболее детально изученные СК взрослого организма [10]. Данные клетки локализованы в костном мозге и играют важную роль в постоянном обновлении клеток крови и иммунной системы. Характерные признаки ранних ГСК

человека включают фенотипы CD34+ CD90+ или CD34+ CD38-. Важнейшей особенностью ГСК является их способность восстанавливать все линии клеток крови.

Мезенхимальные СК (МСК), первоначально выявленные в строме костного мозга, были также обнаружены в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань. Современные исследования показали [11], что МСК присутствуют во многих тканях организма, так как они выступают в роли периваскулярных клеток (перицитов), являясь важной частью эндотелиальной структуры.

Отличительной особенностью МСК является отсутствие типичных поверхностных маркеров, таких как CD14, CD34 и CD45, и наличие положительных маркеров CD44, CD73, CD90, CD105, CD166 и Stro-1. Одной из ключевых особенностей МСК, способствующей их широкому использованию в клеточной терапии, является их низкая иммуногенность [12], что позволяет осуществлять трансплантацию клеток от практически любого донора неродственного происхождения к любому реципиенту без необходимости применения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, МСК обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами по отношению к Т-клеткам, что делает их эффективными для лечения пациентов с острой реакцией отторжения трансплантата из-за несовместимости тканей.

Механизмы регенерации тканей

Основные механизмы СК при регенерации тканей и органов: дифференциация в различные типы клеток, секреция факторов роста и цитокинов, участие в ангиогенезе и в восстановлении микроциркуляции [13].

Дифференциация стволовых клеток — процесс, при котором недифференцированные клетки превращаются в специализированные клетки, способные выполнять специфические функции в организме. Данный процесс регулируется комплексом генетических и эпигенетических факторов, а также сигналами из микроокружения СК. Специфические сигнальные пути, такие как Wingless/Integrated (Wnt), Notch и Hedgehog, участвуют

в активации генов, ответственных за дифференциацию [14–16] (табл.1).

Изучение взаимодействий сигнальных путей Wnt, Notch и Hedgehog позволяет глубже понять механизмы дифференциации СК. Данные пути могут как усиливать, так и конкурировать друг с другом, формируя сложные регуляторные сети, которые решают, когда и как клетка будет дифференцироваться. Например, активация β-катенина через путь Wnt может способствовать дифференциации или поддержанию стволового состояния клеток в зависимости от взаимодействия с Notch и Hedgehog. Такие динамические взаимосвязи предоставляют возможности для разработки новых методов в регенеративной медицине и для лечения заболеваний, связанных с дисфункцией этих путей.

Факторы роста и цитокины. Подобные биологически активные молекулы, которые выделяются в СК, участвуют в регуляции клеточного роста, пролиферации, миграции и дифференциации. Факторы роста, такие как TGF-β (Transforming growth factor-β — трансформирующий ростовой фактор бета), VEGF (Vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) и FGF (Fibroblast Growth Factor — фактор роста фибробластов), способствуют заживлению ран и восстановлению поврежденных тканей, стимулируя пролиферацию клеток и образование внеклеточного матрикса. Цитокины, такие как интерлейкины (IL-6, IL-10) и факторы некроза опухоли (Tumor necrosis factor — TNF-α), модулируют воспалительные реакции и поддерживают регенеративные процессы. СК могут производить и секретировать данные молекулы в ответ на сигналы повреждения, что способствует восстановлению тканей и органов.

Выделяя ангиогенные факторы [18], такие как VEGF и FGF, СК способствуют ангиогенезу. Данные факторы стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что приводит к формированию новых капилляров и восстановлению кровоснабжения в поврежденных тканях. Кроме того, СК могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки, непосредственно участвующие в строительстве новых сосудов.

Таблица 1. Характеристика сигнальных путей
Table 1. Characteristics of Signaling Pathways

Сигнальный путь Signaling Pathway	Основные функции Main Functions	Ключевые молекулы Key Molecules	Последствия активации Consequences of Activation
Wnt	Контроль клеточной пролиферации, полярности и миграции Control of cell proliferation, polarity, and migration	β-катенин β-catenin	Стабилизация β-катенина, активация транскрипции генов, дифференциация, самообновление СК Stabilization of β-catenin, activation of gene transcription, differentiation, self-renewal of SC
Notch	Межклеточное взаимодействие, определение дифференцировки клеток Intercellular interaction, determination of cell differentiation	Notch-рецептор Notch receptor	Протеолитическое расщепление рецептора, регуляция экспрессии генов, поддержание стволового состояния Proteolytic cleavage of the receptor, regulation of gene expression, maintenance of stem cell state
Hedgehog	Эмбриональное развитие, регенерация тканей Embryonic development, tissue regeneration	Sonic Hedgehog (Shh), Patched, Smoothened	Активация GLI-транскрипционных факторов, регуляция генов, влияющих на пролиферацию, дифференциацию и выживание Activation of GLI transcription factors, regulation of genes affecting proliferation, differentiation, and survival

В условиях гипоксии, часто наблюдаемой в поврежденных тканях, выделение ангиогенных факторов усиливается, что ускоряет процессы ангиогенеза и улучшает снабжение тканей кислородом и питательными веществами.

Обзор текущих исследований СК

Одной из первых областей клинического применения СК стала *гематология* [19], в частности, лечение гемобластозов, таких как острые лейкозы, хронический миелолейкоз и миеломная болезнь. При данных заболеваниях злокачественные гемопоэтические клетки уничтожаются с помощью высоких доз химиотерапии и/или тотального облучения, после чего нормальный гемопоэз восстанавливается путем трансплантации СК костного мозга. Существует три основных типа трансплантации СК.

1. Аутологичная трансплантация. Пациенту пересаживаются его собственные СК, предварительно извлеченные и сохраненные до проведения химиотерапии или облучения. Подобный метод снижает риск отторжения трансплантата и инфекций, но может быть ограничен возможностью рецидива из-за возвращения злокачественных клеток.

2. Сингенная трансплантация. СК берутся у генетически идентичного донора — однойцевой близнеца. Такой вид трансплантации также минимизирует риск иммунного отторжения и обеспечивает хорошую совместимость, однако такие доноры встречаются крайне редко.

3. Аллогенная трансплантация. Используются СК, взятые у генетически совместимого донора, которым может быть родственник пациента. Аллогенная трансплантация обладает преимуществом «эффекта трансплантат против лейкоза», когда иммунные клетки донора атакуют остаточные злокачественные клетки реципиента, снижая риск рецидива. Однако она также сопряжена с риском развития реакции «трансплантат против хозяина», при которой иммунные клетки донора атакуют ткани реципиента.

Кроме того, возможно использование СК от неродственного донора. Однако подобная трансплантация для минимизации риска отторжения и осложнений требует тщательного подбора СК по системе HLA (Human leukocyte antigen — антигены человеческих лейкоцитов).

Клеточная терапия представляет собой перспективную стратегию для лечения *различных неврологических расстройств* [20]: болезни Альцгеймера, Паркинсона, острого нарушения мозгового кровообращения, бокового амиотрофического склероза и болезни Хантингтона. В настоящее время накоплен значительный опыт экспериментального применения СК костного мозга для лечения неврологических заболеваний на модельных животных.

В одном из исследований [21] авторами было продемонстрировано, что внутривенное введение СК, полученных из жировой ткани, трансгенным мышам с болезнью Альцгеймера приводит к улучшению когнитивных способностей (обучение и память), ускорению эндоген-

ного нейрогенеза и увеличению синаптической стабильности в головном мозге.

Также в некоторых работах [22] на трансгенных мышях с боковым амиотрофическим склерозом было исследовано действие СК жирового происхождения. Результаты показали замедление прогрессирования двигательных расстройств и увеличение числа поясничных мотонейронов и факторов роста нейронов.

Исследования на грызунах и крупных животных [23], таких как обезьяны, показали, что введение СК в модели болезни Паркинсона увеличивает уровень трансформирующего фактора роста β , белка-хемоаттрактанта моноцитов и уровня дофамина в мозге. Подобные данные подтверждают иммуномодулирующий, противовоспалительный и нейротрофический эффекты СК. Их введение в комбинации с ферментом Ad-NTN-TH макакам-резус с моделированной болезнью Паркинсона приводило к значительному улучшению паркинсонических симптомов, включая снижение тремора и повышение подвижности.

Исследование применения СК активно проводилось в *кардиологии*. А именно, многочисленные исследования на животных (грызунах и свиньях) продемонстрировали, что МСК способны колонизировать сердечную ткань и дифференцироваться в нее. По результатам некоторых исследований [24] было выяснено, что человеческие МСК костного мозга, введенные в ткань сердца иммунодефицитных крыс, сохраняются там через 4 дня после введения и спустя некоторое время приобретают морфологию, сходную с кардиомиоцитами. Однако количество обнаруженных в сердце МСК составило всего 0,44% от введенной дозы.

В моделях хронической ишемической кардиомиопатии у свиней авторы работы [25] продемонстрировали, что аллогенные МСК могут заселять и дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты.

Существуют исследования, проводимые на свиньях, овцах и собаках, которые были направлены на оценку эффекта введения МСК при острой (после инфаркта миокарда) и хронической левожелудочковой недостаточности [26]. СК вводились различными способами: внутривенно, через хирургический доступ, интракоронарно, ретроградно венозно и трансэндокардиально. Результаты показали, что терапия МСК улучшает функцию левого желудочка, уменьшает размеры постинфарктного рубца и увеличивает перфузию миокарда, при этом интрамиокардиальное введение МСК продемонстрировало наилучшие результаты.

Успехи подобных исследований привели к началу клинических испытаний МСК в лечении пациентов как с острым инфарктом миокарда, так и хронической ишемической кардиомиопатией. В одной из работ [27] впервые были введены СК интракоронарно 46-летнему пациенту с острым инфарктом миокарда. В дальнейшем продолжили применять СК костного мозга при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца, что привело к улучшению функции сердца (фракция выброса увеличилась на 3–36%, в сред-

нем на 11,4%) и уменьшению зоны инфаркта на 1–60% (в среднем на 34%). Положительный эффект сохранялся в течение 3 лет и более.

В другом исследовании [28] коллектив авторов изучал эффект интракоронарного введения аутологических МСК костного мозга у пациентов с подострым инфарктом миокарда. Через 3 мес. после введения МСК у пациентов наблюдалось улучшение функции левого желудочка по сравнению с контрольной группой, что было подтверждено инструментальными методами (вентрикулографией). Также было показано, что введение МСК является безопасным способом терапии.

Основываясь на экспериментальных данных, которые показали, что введение МСК может стимулировать обратное ремоделирование в модели ишемической кардиомиопатии у свиней, А. Williams и соавт. [29] провели клиническое исследование у пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией. Результаты показали, что интрамиокардиальное введение МСК способствовало обратному ремоделированию миокарда и улучшению локальной сократимости в зоне постинфарктного рубца. Улучшения наблюдались через 3 мес. после введения и сохранялись через 12 мес.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что трансплантированные СК не всегда действуют непосредственно, попадая в пораженный орган и дифференцируясь в специфические тканевые клетки. Зачастую терапевтический эффект СК обусловлен их иммуномодулирующим, иммунодепрессивным и противовоспалительным действием на поврежденный орган.

Подобный эффект особенно важен при лечении *аутоиммунных заболеваний*, таких как системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1-го типа, а также при синдроме «трансплантат против хозяина». СК способствуют регуляции иммунного ответа, уменьшая воспаление и предотвращая атаки иммунной системы на собственные ткани организма, что делает их перспективными агентами для терапии различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также для уменьшения риска отторжения трансплантатов [30].

Основным объектом исследований СК в *эндокринологии* является лечение сахарного диабета 1-го типа [31]. Современные достижения в биологии СК открывают возможности для применения трансплантационной терапии у пациентов с этим заболеванием путем генерации функциональных панкреатических β -клеток. Определенные ткани содержат предшественников или СК, которые при успешном выделении и размножении *in vitro*, а затем дифференцировке в β -клетки, могут стать источником для трансплантации.

СК можно получить из биоптатов поджелудочной железы, печени или костного мозга пациента. Независимо от происхождения СК способны дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), формирующие инсулиноподобные структуры для пересадки больным сахарным диабетом 1-го типа.

Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке в β -клетки, является поджелудочная железа. Экспериментальные исследования показали, что эпителий протоков поджелудочной железы может служить источником клеток, способных к неогенезу островков у взрослых животных при их повреждении, а также участвовать в нормальном обновлении островков на протяжении всей жизни.

Эксперименты с тканями показали, что клетки протоков человека и мышей способны дифференцироваться в ИПК. Также имеются данные, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулин-положительных клеток у мышей с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом. Возможно, что у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа обновление β -клеток происходит за счет клеток собственного костного мозга, хотя вновь образованные β -клетки быстро разрушаются антителами [31].

По результатам других исследований [32], было показано, что МСК способны дифференцироваться не только в мезодермальные клеточные линии (остеобласты, хондробласты, адипоциты, миоциты и кардиомиоциты), но и в клетки немезодермального происхождения, включая гепатоциты. Такое уникальное свойство МСК было использовано в экспериментах на лабораторных животных с *острыми и хроническими поражениями печени*.

Первые клинические испытания [32] по введению МСК пациентам с циррозом печени показали обнадеживающие результаты. В течение 3, 6 и 12 мес. после трансплантации наблюдалось улучшение биохимических показателей крови: уровня альбумина, билирубина, аланиновой аминотрансферазы, аспартатовой аминотрансферазы и протромбинового индекса.

Несмотря на положительные результаты, необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания механизмов действия МСК, оптимальных дозировок и методов введения. Важным также является изучение долгосрочных последствий клеточной терапии для обеспечения ее безопасности и эффективности.

Выделенные из костного мозга МСК были впервые дифференцированы в остеобласты в лабораторных условиях еще в 70–80-х годах XX в. Последующие исследования показали, что МСК могут также дифференцироваться в хондробласты, миобласты и адипобласты.

В настоящее время известно несколько направлений применения СК для лечения *травматологических заболеваний* [33], таких как артроз суставов, некроз головки бедра и переломы костей, способствующих ускорению консолидации переломов.

В *комбустиологии* СК могут стать альтернативой аутодермопластике для закрытия обширных ожоговых дефектов [34]. Суспензия культивируемых клеток пациента или донора, а также пласты кожи, выращенные *ex vivo* и состоящие из кератиноцитов и/или фибробластов, могут использоваться для лечения ожоговых больных. Помимо восстановления кожных дефектов, подобная методика находит применение при лечении трофических язв, в косметологии, а также для тестирования

воздействия медицинских и косметических препаратов на кожу.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в клеточной терапии различных заболеваний, существует множество нерешенных вопросов и проблем. Применение зрелых СК имеет ряд преимуществ перед использованием ЭСК, однако и у этой группы клеток есть свои недостатки и нерешенные вопросы.

Одним из неизученных аспектов остаются факторы, регулирующие дифференцировку постнатальных СК *in vitro*. Трудности также связаны с получением достаточного количества этих клеток для достижения клинического эффекта после трансплантации. С возрастом количество постнатальных СК и их терапевтический потенциал снижаются, что представляет дополнительную проблему.

Кроме того, точный механизм действия трансплантированных СК до конца не изучен. Хотя многие исследования продемонстрировали способность СК дифференцироваться *in vitro* в тканеспецифичном направлении, реальное клиническое применение сталкивается с проблемой низкого процента клеток, которые попадают в пораженный орган и дифференцируются в нужные клеточные типы. В некоторых исследованиях указывается, что этого количества недостаточно для достижения значимого терапевтического эффекта. В то же время отмечаются иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты трансплантированных СК, что также требует дальнейшего изучения для раскрытия истинного механизма их действия.

Не менее важным аспектом являются побочные эффекты введения СК, в частности, риск возникновения онкологических заболеваний. Исследования показывают, что СК могут подвергаться злокачественной трансформации в процессе деления из-за хромосомных аберраций и делеций. Подобная ситуация подчеркивает необходимость долгосрочного наблюдения за пациентами (на протяжении нескольких лет), получившими клеточную терапию, для оценки безопасности данного метода.

В дополнение существует риск передачи различных вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра, герпеса и другие) от донора к реципиенту при аллогенной трансплантации. В связи с этим необходимо проводить тщательный скрининг как доноров, так и реципиентов на наличие данных вирусов для профилактики инфекционных осложнений.

Таким образом, хотя клеточная терапия обладает значительным потенциалом для лечения различных заболеваний, ее широкое клиническое применение требует решения указанных выше проблем и дальнейших исследований, направленных на обеспечение эффективности и безопасности этой инновационной методики.

Для преодоления указанных проблем необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию методов дифференцировки и пролиферации СК *in vitro*, изучение механизмов их действия в организме и разработку методов повышения эффективности их

трансплантации и интеграции в поврежденные ткани. Важно также усилить скрининг на инфекционные агенты для минимизации риска передачи вирусов при аллогенной трансплантации.

Заключение

Применение СК в РМ охватывает широкий спектр заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, травмы опорно-двигательной системы, аутоиммунные заболевания и метаболические расстройства (сахарный диабет). ЭСК и ПСК обладают уникальной способностью дифференцироваться в различные типы клеток, что делает их идеальными кандидатами для использования в терапевтических целях. Кроме того, применение генетически модифицированных СК, устойчивых к иммунным атакам или способных к более эффективной регенерации, является перспективным направлением.

Но, несмотря на значительные успехи, использование СК в клинической практике сталкивается с рядом серьезных проблем и вызовов, что требует дальнейшего изучения и исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cossu G., Birchall M., Brown T., De Coppi P., Culme-Seymour E., Gibbon S. et al. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *Lancet*. 2018;391(10123):883–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31366-1
2. Bacakova L., Zarubova J., Travnickova M., Musilkova J., Pajorova J., Slepicka P. et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*. 2018;36(4):1111–1126. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011
3. Si Z., Wang X., Sun C., Kang Y., Xu J., Wang X., Hui Y. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed Pharmacother*. 2019;114:108765. DOI: 10.1016/j.bioph.2019.108765
4. Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019;1201:1–22. DOI: 10.1007/978-3-030-31206-0_1
5. Sarkar A., Saha S., Paul A., Maji A., Roy P., Maity T.K. Understanding stem cells and its pivotal role in regenerative medicine. *Life Sci*. 2021;273:119270. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119270
6. Huang Y.Z., He T., Cui J., Jiang Y.L., Zeng J.F., Zhang W.Q., Xie H.Q. Urine-derived stem cells for regenerative medicine: basic biology, applications, and challenges. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2022;28(5):978–994. DOI: 10.1089/ten.teb.2021.0142
7. Bento G., Shafgullina A.K., Rizvanov A.A., Sardão V.A., Macedo M.P., Oliveira P.J. Urine-derived stem cells: applications in regenerative and predictive medicine. *Cells*. 2020;9(3):573. DOI: 10.3390/cells9030573
8. Qin Y., Ge G., Yang P., Wang L., Qiao Y., Pan G. et al. An Update on adipose-derived stem cells for regenerative medicine: where challenge meets opportunity. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2023;10(20):e2207334. DOI: 10.1002/advs.202207334
9. Doğan A. Embryonic stem cells in development and regenerative medicine. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1079:1–15. DOI: 10.1007/5584_2018_175
10. Иргашева Д.З., Абдуллозода С.М., Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т. Применение стволовых клеток в медицине (исторический аспект). *Биология и интегративная медицина*. 2023;6(65):43–67. [Irgasheva D.Z., Abdullozoda S.M., Shukurov F.A., Khalimova F.T. The use of stem cells in medicine (historical aspect)]. *Biology*

- and Integrative Medicine. 2023;6(65):43–67. (In Russian)]. DOI: 10.24412/ci-34438-2023-665-43-68
11. Карпенко Д.В., Бигильдеев А.Е. Взаиморегуляция стволовых и иммунных клеток в тканеспецифичных стволовых нишах. *Гены и клетки*. 2022;7(3). [Karpenko D.V., Bigildeev A.E. Mutual regulation of stem and immune cells in tissue-specific stem niches. *Genes and cells*. 2022;7(3)]. (In Russian)].
 12. Мадина З.И. Дифференцировки клетки, стимуляция пролиферации и гемопоэтические стволовые клетки претимодиты, тимоциты. *Science and Education*. 2024;5(3):69–76. [Madina Z.I. Cell differentiation, stimulation of proliferation and hematopoietic stem cells prethymocytes, thymocytes. *Science and Education*. 2024;5(3):69–76. (In Russian)].
 13. Халимова Ф.Т., Шумилина О.В., Сафарзода А.М. Модуляция активности иммунной системы стволовыми клетками (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2023;4(63):108–124. [Khalimova F.T., Shumilina O.V., Safarzoda A.M. Modulation of immune system activity by stem cells (literature review)]. *Biology and Integrative Medicine*. 2023;4(63):108–124. (In Russian)].
 14. Михалевиц С.И., Бурьяк Д.В., Креер С.А., Полешко А.Г., Владимирская Т.Э., Устемчук А.М., Волотовский И.Д. Морфологические изменения в тканях матки лабораторных животных под влиянием мезенхимальных стволовых клеток. *Медицинские новости*. 2021;6(321):77–80. [Mikhalevich S.I., Buryak D.V., Kreer S.A., Poleshko A.G., Vladimirskaya T.E., Ustemchuk A.M., Volotovskiy I.D. Morphological changes in the tissues of the uterus of laboratory animals under the influence of mesenchymal stem cells. *Medical news*. 2021;6(321):77–80. (In Russian)].
 15. Кондрашов В.А., Шапкова М.М., Пугачева М.Г. Особенности старения стволовых клеток. *Вестник науки*. 2020;9(30):50–52. [Kondrashov V.A., Shchapkova M.M., Pugacheva M.G. Features of stem cell aging. *Bulletin of Science*. 2020;9(30):50–52. (In Russian)].
 16. Keshkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem. Cell Res. Ther.* 2018;9(1):63. DOI: 10.1186/s13287-018-0791-7
 17. Tatullo M., Piattelli A., Zavan B. Regenerative Medicine: Role of Stem Cells and Innovative Biomaterials 2.0. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(8):4199. DOI: 10.3390/ijms23084199
 18. Wang J., Chen Z., Sun M., Xu H., Gao Y., Liu J., Li M. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020;64:101330. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101330
 19. Papa S., Pizzetti F., Perale G., Veglianesi P., Rossi F. Regenerative medicine for spinal cord injury: focus on stem cells and biomaterials. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020;20(10):1203–1213. DOI: 10.1080/14712598.2020.1770725
 20. Dupont G., Yilmaz E., Loukas M., Macchi V., De Caro R., Tubbs R.S. Human embryonic stem cells: Distinct molecular personalities and applications in regenerative medicine. *Clin. Anat.* 2019;32(3):354–360. DOI: 10.1002/ca.23318
 21. Kim S., Chang K.A., Kim Ja., Park H.G., Ra J.C., Kim H.S., Suh Y.H. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoS One*. 2012;7(9):e45757. DOI: 10.1371/journal.pone.0045757
 22. Marconi S., Bonaconsa M., Scambi I., Squintani G.M., Rui W., Turano E. et al. Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. *Neuroscience*. 2013;248:333–43. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.034
 23. Zhou Y., Sun M., Li H., Yan M., He Z., Wang W., Wang W., Lu S. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy. *Cytotherapy*. 2013;15(4):467–80. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.01.007
 24. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S., Byrne B.J., Kessler P.D. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002;105(1):93–8. DOI: 10.1161/hc0102.101442
 25. Quevedo H.C., Hatzistorgos K.E., Oskoue B.N., Feigenbaum G.S., Rodriguez J.E., Valdes D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(33):14022–7. DOI: 10.1073/pnas.0903201106
 26. Докшин П.М., Малашичева А.Б. Стволовые клетки сердца: надежда или миф? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4749. [Dokshin P.M., Malashicheva A.B. Heart stem cells: hope or myth? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4749. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4749
 27. Strauer B.E., Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(11):1095–104. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.016
 28. Chen S.L., Fang W.W., Ye F., Liu Y.H., Qian J., Shan S.J. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):92–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034
 29. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L., McNiece I., Altman P., Rouy D. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ. Res.* 2011;108(7):792–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.242610
 30. Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):40–53. [Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical applications. *Siberian scientific medical journal*. 2023;43(2):40–53. (In Russian)].
 31. Можейко Л.А. Получение инсулин-продуцирующих клеток из эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(4):376–381. [Mozheiko L.A. Obtaining insulin-producing cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Journal of Grodno State Medical University*. 2021;19(4):376–381. (In Russian)]. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-376-382
 32. Mi L., Hu J., Li N., Gao J., Huo R., Peng X. et al. The mechanism of stem cell aging. *Stem. Cell. Rev. Rep.* 2022;18(4):1281–1293. DOI: 10.1007/s12015-021-10317-5
 33. Ганиев О.А., Валиев Э.Ю., Каримов Б.Р., Азизов Ш.Х. Современные возможности использования мезенхимальных стволовых клеток в травматологии и ортопедии. *Вестник экстренной медицины*. 2022;15(6):73–80. [Ganiev O.A., Valiev E.Yu., Karimov B.R., Azizov S.H. Modern possibilities of using mesenchymal stem cells in traumatology and orthopedics. *Bulletin of emergency medicine*. 2022;15(6):73–80. (In Russian)]. DOI: 10.54185/TBEM/vol15_iss6/a14
 34. Алексеев А.А., Филимонов К.А., Пантелеев А.А., Бобровников А.А. Современные биотехнологические методы в комплексном лечении термических поражений. *Гены и клетки*. 2022;7(3). [Aleksseev A.A., Filimonov K.A., Panteleev A.A., Bobrovnikov A.A. Modern biotechnological methods in the complex treatment of thermal injuries. *Genes and cells*. 2022;7(3)]. (In Russian)].
- Поступила 19.06.2024
Принята в печать 17.09.2024
- ### Информация об авторах
- Семаков Александр Анатольевич — студент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0000-5956-3420>
- Сапего Елизавета Георгиевна — студент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0009-0009-4933-2982>
- Кириенкова Екатерина Дмитриевна — студент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-5373-1345>
- Солдатова Валерия Дмитриевна — студент, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2764-7237>
- Сфиева Камила Ильясовна — студент, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-3012-1034>
- ### Information about authors
- Alexander A. Semakov — student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0000-5956-3420>
- Elizaveta G. Sapego — student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0009-4933-2982>
- Ekaterina D. Kirienkova — student, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0009-5373-1345>
- Valeriya D. Soldatova — student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2764-7237>
- Kamila I. Sfieva — student, Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0009-0009-3012-1034>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Теряева Н.Б., Кван О.К., Данилов Г.В., Струнина Ю.В.

РАННИЕ ПРИЗНАКИ ПАТОЛОГИИ ЭРИТРОПОЭЗА В ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ КРОВИ В ОТСУТСТВИЕ АНЕМИИ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить возможность выявления склонности к развитию расстройств кроветворения и предварительной оценки его этиологии прежде установления анемии на основании традиционных критериев: при отсутствии главного критерия анемии — снижения концентрации общего гемоглобина — выявить и сопоставить между собой признаки патологии эритрогенеза в значениях других показателей общего анализа крови. **Материал и методы.** Наблюдательное ретроспективное одноцентровое сплошное поперечное исследование показателей эффективности эритропоэза по результатам общего анализа крови в популяции пациентов нейрохирургического профиля. Оценивались значения гемоглобина ретикулоцитов, дельты гемоглобина, эритроцитарных индексов (MCV, MCH) при отсутствии формальных признаков анемии. **Результаты.** Еще до развития лабораторно установленной анемии в показателях гемоглобина ретикулоцитов, эритроцитарных индексов и общего гемоглобина прослеживаются признаки расстройств кроветворения, что позволяет предполагать ту или иную патологию созревания эритроцитарного ростка. В значениях этих параметров просматриваются особенности разных типов анемий — макроцитарной гиперхромной и микроцитарной гипохромной. **Заключение.** Отклонения гемоглобина ретикулоцитов и дельты гемоглобина от референсных интервалов при физиологических значениях гемоглобина могут иметь самостоятельное диагностическое значение. Целесообразно поставить вопрос о возможности ранней диагностики анемий на основании этих показателей общего анализа крови, которые в настоящее время рассматриваются как второстепенные по отношению к изменениям концентрации общего гемоглобина.

Ключевые слова: анемии; гемоглобин ретикулоцитов; дельта гемоглобина; эритроцитарные индексы; общий (клинический) анализ крови.

Для цитирования: Теряева Н.Б., Кван О.К., Данилов Г.В., Струнина Ю.В. Ранние признаки патологии эритропоэза в общем анализе крови в отсутствие анемии. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):92–100.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-92-100>

Для корреспонденции: Теряева Надежда Борисовна — e-mail: nteryaeva@nsi.ru

Nadezhda B. Teryaeva, Oksana K. Kvan, Gleb V. Danilov, Yulia V. Strunina

EARLY SIGNS OF ERYTHROPOIESIS PATHOLOGY IN COMPLETE BLOOD COUNT IN THE ABSENCE OF ANEMIA

National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Objective of the Study. To evaluate the possibility of identifying a tendency towards the development of hematopoietic disorders and preliminary assessment of their etiology before establishing anemia based on traditional criteria: in the absence of the main criterion for anemia — decreased concentration of total hemoglobin — identify and compare signs of erythropoiesis pathology in the values of other indicators from the complete blood count. **Material and methods.** A retrospective observational single-center cross-sectional study of erythropoiesis efficiency indicators based on complete blood count results in a population of neurosurgical patients. The values of reticulocyte hemoglobin, delta hemoglobin, and erythrocyte indices (MCV, MCH) were assessed in the absence of formal signs of anemia. **Results.** Even before the development of laboratory-confirmed anemia, signs of hematopoietic disorders can be traced in the values of reticulocyte hemoglobin, erythrocyte indices, and total hemoglobin, suggesting some pathology in the maturation of the erythroid lineage. The values of these parameters reveal characteristics of different types of anemia — macrocytic hyperchromic and microcytic hypochromic. **Conclusion.** Deviations in reticulocyte hemoglobin and delta hemoglobin from reference intervals at physiological hemoglobin levels may have independent diagnostic significance. It is reasonable to consider the possibility of early diagnosis of anemias based on these indicators from the complete blood count, which are currently regarded as secondary relative to changes in total hemoglobin concentration.

Key words: anemias; reticulocyte hemoglobin; delta hemoglobin; erythrocyte indices; complete (clinical) blood count.

For citation: Teryaeva N.B., Kvan O.K., Danilov G.V., Strunina Yu.V. Early signs of impaired erythrocyte maturation provided in a complete blood count in the absence of anemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):92–100.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-92-100>

For correspondence: Nadezhda B. Teryaeva — e-mail: NTeryaeva@nsi.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.04.2024
Accepted 17.09.2024

Ранняя диагностика и профилактика послеоперационных осложнений была и остается одной из самых актуальных проблем в хирургии. Разработка новых хирургических подходов, внедрение современных технологий, совершенствование анестезиологического и реанимационного обеспечения значительно снижают травматичность операций, повышают общую эффективность лечения, позволяя решать все более сложные хирургические задачи. При этом снижается число осложнений, зависящих от тактики оперативного вмешательства. Вместе с тем, осложнения, зависящие от состояния самого пациента, могут по-прежнему значительно утяжелять течение послеоперационного периода, повышая вероятность неблагоприятных исходов. От таких осложнений не свободны и вмешательства, проводимые с использованием самых современных и высокотехнологичных подходов к оказанию хирургической помощи.

Среди таких осложнений проблемы, связанные с периперационной анемией, одни из самых распространенных. Известно, что вероятность развития анемий у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство, выше, чем в целом по популяции. В свою очередь, анемии, не скорректированные вовремя, становятся источником тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, замыкая таким образом своего рода порочный круг [1–5].

Выявление и лечение анемий на дооперационном этапе, как это рекомендует концепция «менеджмента крови», убедительно продемонстрировало клиническую целесообразность и экономическую эффективность такого подхода [3, 6–10]. Хороший терапевтический эффект на догоспитальном этапе при выявлении соответствующих показаний продемонстрировали высокодозные препараты железа, о чем свидетельствуют клинические исследования в разных сферах хирургии [3, 11, 12]. Вместе с тем неоправданное применение таких препаратов на фоне нарушения эритропоэза может повлечь за собой вторичную перегрузку железом с развитием цитотоксических эффектов, способных усугубить любую патологию [13–14]. Таким образом, важно не только раннее выявление, но и быстрое установление причины анемии [3]. Современные гематологические анализаторы предоставляют для этого достаточно широкие возможности: значительный спектр дифференциально-диагностических параметров позволяет описать эритропоэз с разных точек зрения. Традиционные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) характеризуют состояние зрелых эритроцитов, но из-за большой продолжительности жизни последних могут не отражать ситуацию на момент исследования. Качество актуального гемопоэза в течение последних 2–3 сут. отражает гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He) и связанный с ним расчетный показатель дельта гемоглобина (Delta-He) [15–17]. Последний представляет разницу между гемоглобином ретикулоцитов и зрелых эритроцитов. Эти показатели, интегрируя разнообразные воздействия на качество эритропоэза, мо-

гут отражать самые ранние и наиболее актуальные его изменения, включая гомеостатические реакции [15–17]. На практике однако они используются нечасто и, как правило, в качестве вспомогательных маркеров анемий, уже установленных или предполагаемых с высокой долей вероятности согласно традиционным критериям [3, 18], преимущественно — железодефицитных [2, 3, 16, 19]. Складывается впечатление, что диагностический потенциал гемоглобина ретикулоцитов и сопряженных показателей еще не раскрыт в полной мере.

В связи с этим цель исследования состояла в том, чтобы понять, возможно ли, опираясь на эти показатели, выявлять и оценивать расстройства эритропоэза на самых ранних его этапах прежде установления анемии по традиционным критериям [18]. Ставилась задача выявить и сопоставить между собой признаки анемий по значениям показателей общего анализа крови (ОАК) при отсутствии их главного критерия — снижения концентрации общего гемоглобина (Hb).

Материал и методы

Ретроспективно оценивались результаты ОАК, взятых на этапе госпитализации (однократно для каждого пациента) для хирургического лечения в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Критерием включения в исследование явилось отсутствие анемии на момент обследования (значения общего гемоглобина для женщин — выше 120 г/л, для мужчин — выше 130 г/л) [3, 18], образцы для исследования были взяты до проведения любых диагностических и лечебных мероприятий. В исследование были включены пациенты нейрохирургического профиля разных нозологий: с новообразованиями головного мозга (глиомами, менингиомами, невриномами, метастатическими поражениями), травматическими повреждениями головного и спинного мозга, стенозами позвоночного канала и аномалиями сосудов головного мозга. Проанализированы 8492 результата ОАК, среди них 3815 анализов мужчин и 4677 женщин. Возраст пациентов варьировал от 14 до 90 лет, в среднем составил $48,6 \pm 16,3$ года. ОАК выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex-XN-1000 с оптическим определением Ret-He и расчетом Delta-He.

В ходе анализа результатов использован графический алгоритм Hema-Plot, согласно которому для анемий разной природы в значениях Ret-He и Delta-He характерны отклонения от референсных интервалов (РИ) в большую или меньшую сторону [17]. По аналогии с использованием Hema-Plot в нашем исследовании весь массив данных и был разделен на 9 подмножеств в соответствии с разными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He (рис. 1). В наименовании групп были приняты следующие обозначения: R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — Delta-He, Н — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Соответственно группы с относительно высоким Ret-He обозначались как HR, с относительно низким — как LR; NR — при Ret-He в пределах референсных значений. Аналогично

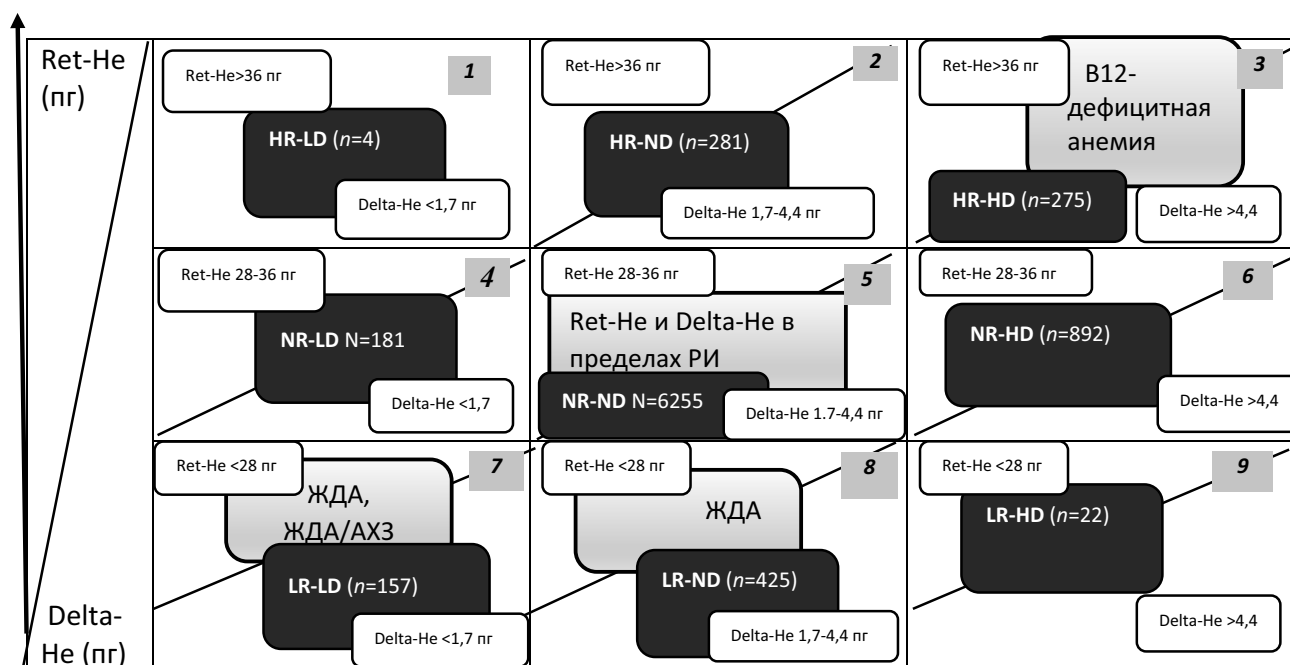


Рис. 1. Различные сочетания отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений на диаграмме Hema-Plot (объяснения в тексте). Delta-He представлены на оси X, Ret-He — на оси Y:

Подписи внутри квадратов означают: черным на зеленом фоне — порядковый номер квадрата на диаграмме дифференциальной диагностики анемий (Wiemann), черным на голубом фоне — анемии разного генеза в исследовании Wiemann, белым на синем фоне — различные сочетания отклонений значений Ret-He и Delta-He от РИ в нашем исследовании

Fig. 1. Different deviations from the reference values in the diagnostic plot (HemaPlot) (explanations are in the text). Ret-He levels are represented on the y-axis and Delta-He levels on the x-axis:

Signs in squares are: black on green background — the number of the bay in “HemaPlot” (Wiemann), black on blue background — various types of disease-specific anemias (Wiemann), white on blue background — different combinations of deviations in Ret-He and Delta-He values in our study

для Delta-He: HD — высокие значения, LD — низкие значения, ND — в пределах РИ.

В сформированных таким образом группах сравнивались абсолютные значения следующих параметров: НВ, Ret-He, Delta-He, MCV, MCH. Референсные интервалы для показателей составляли: Ret-He — 28–36 пг, Delta-He — 1,7–4,4 пг, MCV — 82–98 фл, MCH — 26,7–33,0 пг.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью языка статистического программирования R (версия 4.2.1) в интегрированной среде разработки RStudio Server (версия 1.3.1093). Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро–Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных проводили с помощью метода Манна–Уитни. Результаты представлены в виде диаграмм размаха, нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов при физиологических значениях общего гемоглобина значения Ret-He и Delta-He не выходили за рамки соответствующих РИ. Таких пациентов в нашем исследовании было 6255 (73,7%), далее эта группа обозначена как NR-ND. Отклонения в значениях Ret-He и Delta-He (по одному из них или обоим показателям) в большую или меньшую сторону наблюдались у 2237 (26,3%) пациентов. Количество пациентов в каж-

дой из 9 групп, сформированных в зависимости от сочетания отклонений в значениях Ret-He и Delta-He, приводится в таблице.

Наиболее распространенными были отклонения значений Delta-He в большую сторону от верхнего предела референсного диапазона при неизменном Ret-He (группа обозначена как NR-HD) — 892 (10,5%) от всех обследованных пациентов. Вторыми по частоте встречаемости были отклонения в значениях Ret-He в сторону меньших значений при неизменном Delta-He — 425 (5,0%). Разнонаправленные отклонения в значениях Ret-He и Delta-He (HR-LD и LR-HD) представлены минимальным числом случаев (4 и 22 соответственно — 0,0 и 0,3%).

Во всех группах отличия в значениях Ret-He и Delta-He от аналогичных значений в группе NR-ND (Ret-He и Delta-He — в пределах РИ) были статистически значимы при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ (рис. 2 и 3).

Между группами наблюдались также различия в абсолютных значениях концентраций НВ. Так, в группах с относительно высоким гемоглобином эритроцитов (HR) относительно высокой была и общая концентрация НВ (рис. 4.). Значения Delta-He при этом могли быть высокими, низкими или в пределах референсных значений; статистически значимые отличия от группы NR-ND в группах HR-HD ($p < 0,002$) и HR-ND ($p < 0,001$).

В группах с низким гемоглобином ретикулоцитов (LR) относительно низкой была и концентрация общего гемоглобина, Delta-He при этом могла быть высокой,

Частота отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных интервалов при физиологических значениях HB
The frequency of deviations in the values of Ret-He and Delta-He from the reference intervals for physiological values of HB

№ п/п	Группа	Группа на диаграмме Wiemann*	Количество пациентов в группах	
			<i>n</i>	%
1	NR-ND	5	6255	73,7
2	NR-HD	6	892	10,5
3	NR-LD	4	181	2,1
4	HR-HD	3	275	3,2
5	HR-LD	1	4	0,05
6	HR-ND	2	281	3,3
7	LR-HD	9	22	0,3
8	LR-LD	7	157	1,85
9	LR-ND	8	425	5,0

Примечание: R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — Delta-He, H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. (*группа на диаграмме Wiemann — см. рис. 1).
Note: R — reticulocyte hemoglobin (Ret-He), D — Delta-He, H — values above reference intervals, L — below reference intervals, N — within reference intervals. (*group on the Wiemann diagram — see Fig. 1).

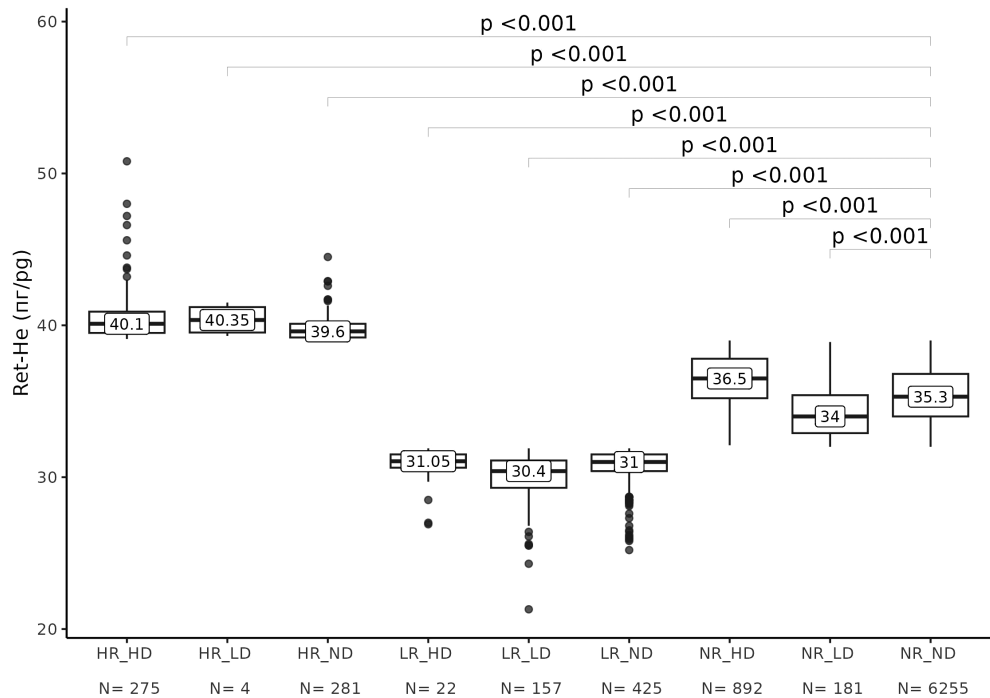


Рис. 2. Абсолютные значения Ret-He (пг) в группах с различными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 2. Reticulocyte hemoglobin content (pg) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

низкой или в пределах референсных значений (LR-ND, LR-HD, LR-ND) статистически значимо при $p < 0,001$ для групп LR-LD и LR-ND, при $p < 0,01$ для LR-HD. Для групп, в которых Ret-He был в пределах РИ, значения HB повторяли различия между группами в значениях Delta-He: в группе NR-HD гемоглобин оказывался относительно высоким ($p < 0,001$), а в группе NR-LD — низким ($p < 0,001$) при сравнении с NR-ND.

Для групп с относительно высоким Ret-He (HR-HD, HR-LD, HR-ND) характерны относительно высокие значения MCV, MCH (рис. 5 и 6). Группы с относительно низким Ret-He (LR-ND, LR-HD, LR-ND) при сравнении с NR-HD показали относительно низкие значения. В группах, в которых Ret-He находятся в пределах РИ, возможны варианты сочетания относительно высоких значений HB с относительно низкими MCV, MCH

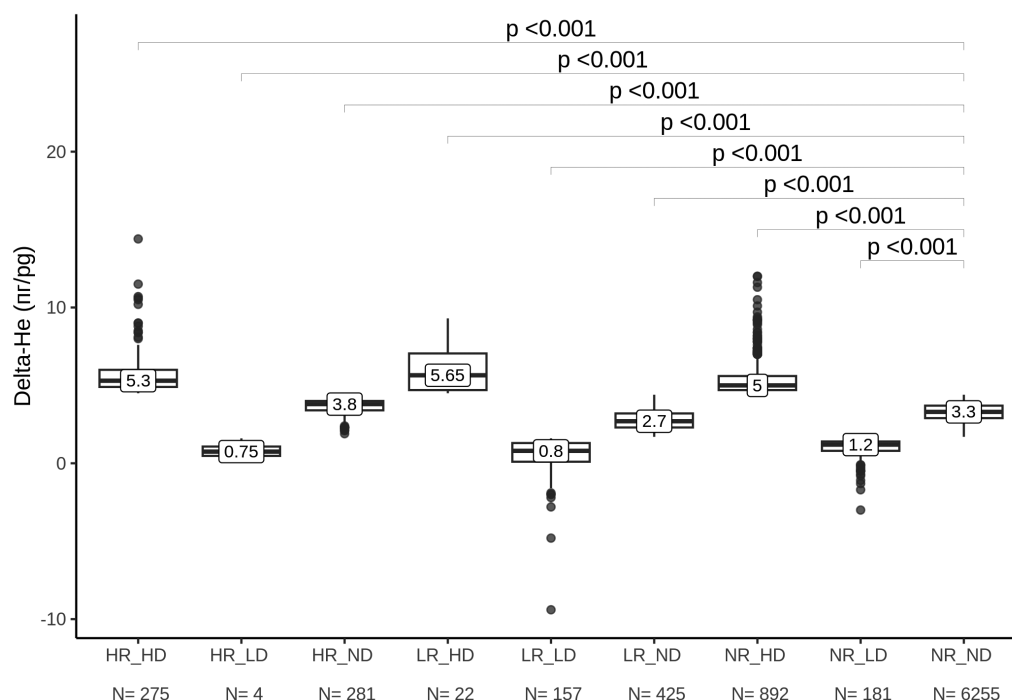


Рис. 3. Абсолютные значения Delta-He (nr) в группах с различными сочетаниями отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 3. Delta-He values (pg) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

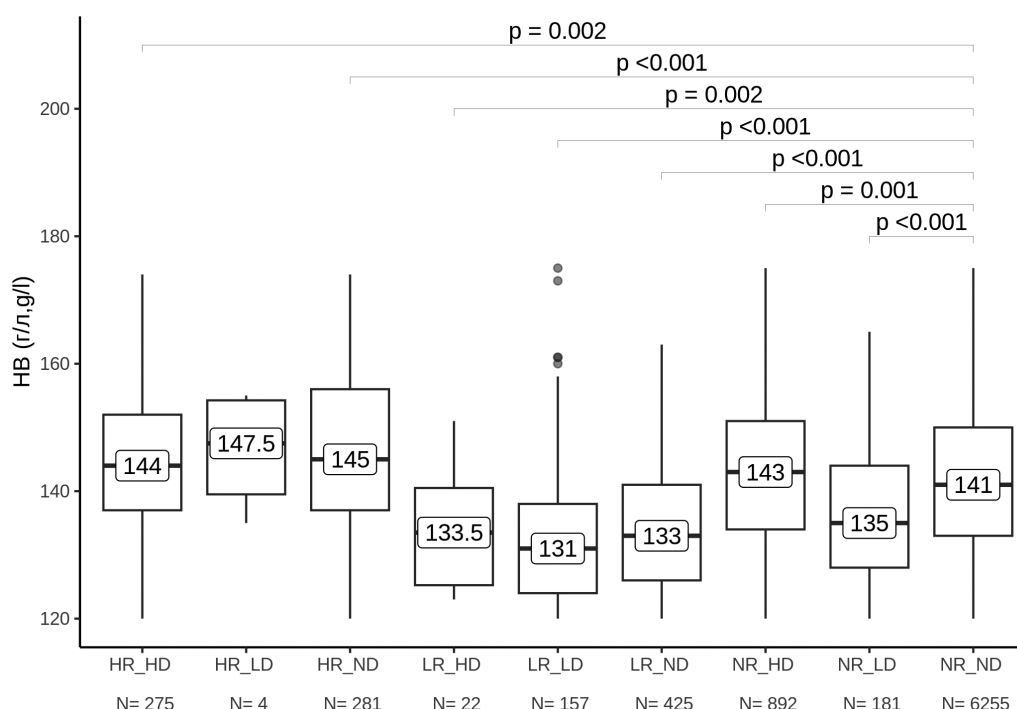


Рис. 4. Концентрация гемоглобина (г/л) при различных сочетаниях отклонений в значениях Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 4. Hemoglobin concentration (g/l) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

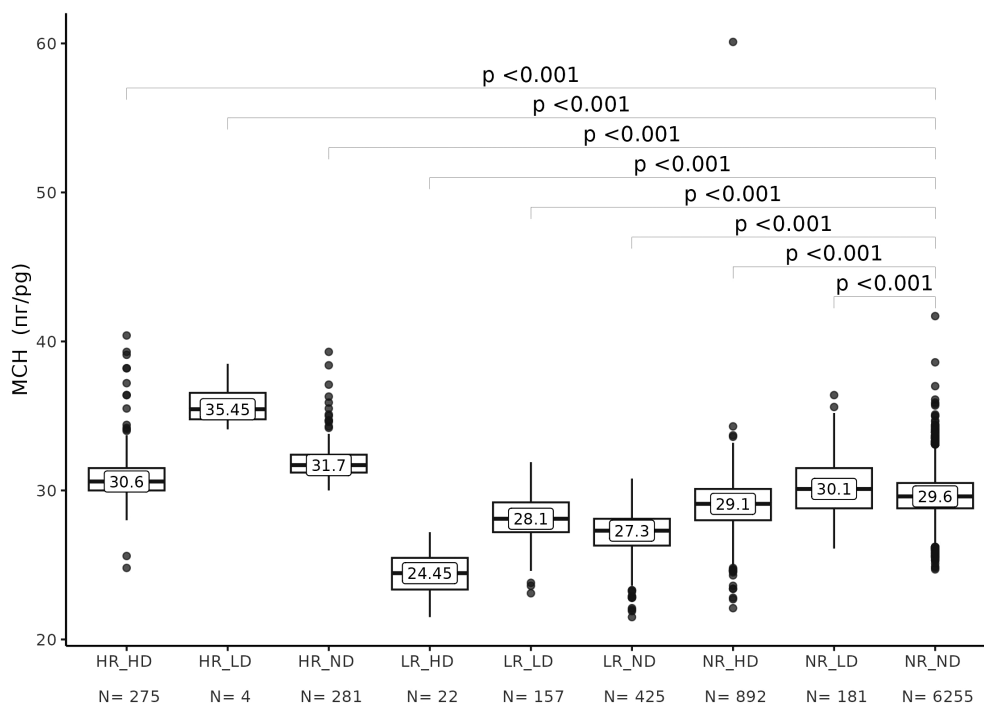


Рис. 5. Значения MCH (пг) при различных сочетаниях отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 5. MCH (pg) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

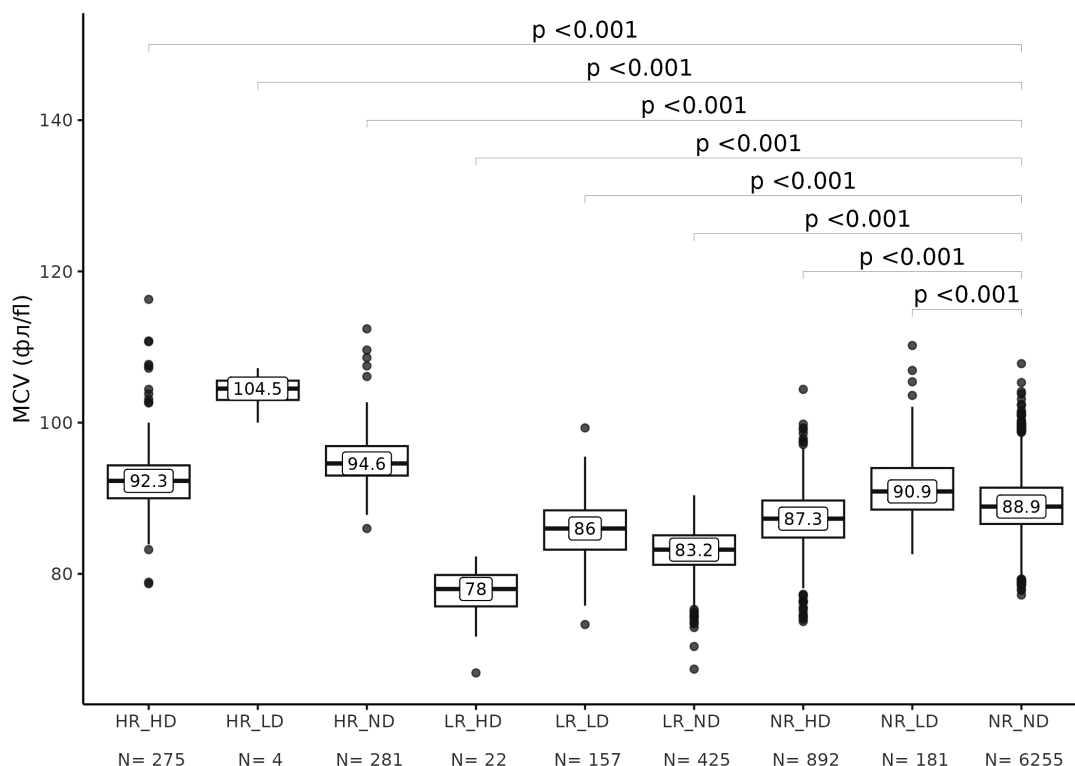


Рис. 6. Значения MCV (фл) при различных сочетаниях отклонений значений Ret-He и Delta-He от референсных значений:

R — гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He), D — дельта гемоглобина (Delta-He), H — значения выше референсных интервалов, L — ниже референсных интервалов, N — в пределах референсных интервалов. Приводятся уровни значимости при сравнении с группой NR-ND

Fig. 6. MCV (fl) in patient groups with different deviations in Ret-He and Delta-He values:

R — reticulocyte hemoglobin, D — the difference between reticulocyte and erythrocyte hemoglobin content, L — below the lower reference limit, N — within reference limits, H — above the upper reference limit. Statistically significance shown for comparing each group with NR-ND group

(NR-HD) или относительно низкого НВ с относительно высокими MCV и MCH (NR-LD). Все отличия от значений в группе NR-ND статистически значимы при $p < 0,001$.

Обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, на этапе госпитализации имели значения концентрации НВ в пределах РИ, в таких случаях значения других показателей, имеющих отношение к эритроцитарному росту, обычно уже не рассматриваются. Наши данные показывают, что при физиологических значениях концентрации НВ значения Ret-He и Delta-He далеко не всегда регистрируются в пределах, соответствующих РИ. Такие же отклонения Ret-He и Delta-He от РИ были выявлены в оригинальном исследовании Wiemann [17], при этом показано, что составленный на их основании графический алгоритм Hema-Plot может быть использован для дифференциальной диагностики анемий разной природы. Таким образом, есть основания предполагать, что данные, формально не попадающие под критерии анемии, могут быть проанализированы с применением этого алгоритма (см. рис. 1).

Интересно распределение обследованных пациентов в поле диаграммы. У большинства пациентов, имевших при госпитализации НВ в пределах РИ (6255 (73,7%) чел.), значения Ret-He и Delta-He также находились в пределах РИ (NR-ND, квадрат 5 на рис. 1). Сочетания HR-LD и LR-HD (квадраты 1 и 9) представляют собой крайне редкие варианты — 4 и 22 из 8492 (0,05 и 0,26%, соответственно). В исследовании Wiemann и соавт. [17] эти квадраты также оставались пустыми. Не нашли прикладного значения в этом исследовании квадраты 2 и 6, а квадрат 4 соответствовал значениям новорожденных. В нашем случае сочетаний Ret-He и Delta-He, отвечающих квадратам 2, 4, 6, было значительное число (согласно дизайну исследования — только взрослые). Привлекают внимание 892 (10,5%) сочетания NR-HD (квадрат 6) (см. рис. 1). При этом следует отметить, что согласно рекомендации производителя анализатора Sysmex XN-10000 в качестве верхнего предела РИ мы использовали значение 4,4 пг, в то время как в упомянутом исследовании [17] использовалось значение 8 пг. Нижние же пределы РИ различались незначительно — 1,7 и 2,0 пг соответственно. Таким образом, часть выборки NR-HD, имеющая Delta-He в интервале от 4,4 до 8, может принадлежать к группе NR-ND.

Значения концентрации НВ в пределах РИ традиционно интерпретируются как отсутствие патологии [3, 18]. В таких случаях не принято анализировать значения других показателей, характеризующих качество эритропоэза. Вместе с тем, по смыслу параметры Ret-He и Delta-He — при сравнении с общим НВ — более динамичны и актуальны; логично предположить, что именно они могут отражать самые ранние расстройства эритропоэза. В нашем случае не было возможности сопоставить эти изменения с биохимическими маркерами расстройств кроветворения: соответствующие исследования на момент госпитализации не проводились, по-

скольку предоперационный скрининг ОАК не выявил патологии. По этой причине мы попытались найти соответствия между выявленными изменениями Ret-He/Delta-He и признаками анемий разного происхождения, заключенными в самих ОАК. На расстройства эритропоэза разной природы могут указывать классические эритроцитарные индексы MCV/MCH [2, 3, 16], также возможно изменение концентрации общего НВ, даже если его значения формально остаются в пределах РИ. Представлялось целесообразным проследить, насколько значения этих показателей могли бы свидетельствовать в пользу различий между группами, сформированными согласно алгоритму HemaPlot, который сам по себе направлен на дифференциальную диагностику расстройств эритропоэза.

Группы с разными сочетаниями Ret-He и Delta-He различаются в абсолютных значениях общего НВ. Качественно эти различия отражают отклонения Ret-He в большую или меньшую сторону от физиологического диапазона. Так, во всех группах, в которых значения Ret-He превышали верхний предел РИ (HR-HD, HR-LD, HR-ND), относительно высоким (в пределах РИ) оказывался и общий НВ. В группах со сниженным Ret-He (относительно нижнего предела РИ) — LR-LD, LR-ND, LR-HD — НВ также оказывался относительно низким (см. рис. 4). Далее, различия между группами в зависимости от концентрации Ret-He наблюдались и в значениях MCV и MCH: высоким Ret-He соответствовали относительно высокие значения MCV и MCH, низким Ret-He — относительно низкие (см. рис. 5 и 6). Таким образом в пределах выборки с НВ в рамках РИ формируются подмножества, достоверно различающиеся значениями показателей, отражающих формирование эритроцитарного роста, при этом в качестве ключевого показателя, определяющего направленность различий, может, по-видимому, рассматриваться Ret-He. Остаются вопросы относительно соответствия между группами NR-ND и NR-HD. С одной стороны, значимые различия по критерию Манна–Уитни свидетельствуют, что эти группы не извлечены из одной и той же совокупности, с другой стороны, близость медиан НВ, MCV и MCH в группах NR-ND и NR-HD (рис. 4–6) согласуется с предположением о частичном пересечении этих двух выборок в интервале значений Delta-He от 4,4 до 8.

Квадрат 3 в исследовании [17] соответствует B_{12} -дефицитной анемии. В нашем исследовании группа HR-HD находит соответствие с B_{12} -дефицитной анемией не только наличием значений Ret-He и Delta-He в том же квадрате, но и относительно высокими значениями MCV и MCH (см. рис. 5, 6), характерными для гиперхромной анемии [20, 21]. В то же время значения НВ в этой группе значимо выше, чем в группе NR-ND (рис. 4). Не исключено, что на начальных этапах так может проявляться мегалобластное кроветворение. В нашем исследовании такие же признаки характерны не только для квадрата 3 (HR-HD), как при установленных анемиях, но для квадратов 1 и 2 (HR-LD, HR-ND). Учитывая, что B_{12} - и фолатдефицитные анемии считаются у онкологи-

ческих пациентов относительно редким явлением [7], состав этих подгрупп требует дальнейшего анализа.

Квадраты 7 и 8 на HemaPlot соответствуют железодефицитной анемии, кроме того в квадрате 7 оказываются носители анемий хронических заболеваний (АХЗ) [17]. В нашем исследовании в группах, отвечающих соответствующим квадратам, отклонения от РИ в значениях Ret-He, значения MCV/MCH и концентрация самого НВ также не противоречат гипохромной микроцитарной анемии — медианы значений всех этих параметров значимо ниже, чем в группе NR-ND (см. рис. 4–6).

В целом складывается впечатление, что подходы к оценке патологии эритрогенеза на основе показателей ОАК применимы к пациентам с неизменным НВ. При этом признаки расстройств эритрогенеза разной этиологии, выявляемые за счет разных подходов (Ret-He/Delta-He и значения эритроцитарных индексов) совпадают или как минимум не противоречат друг другу. Видимо, использование диаграммы *HemaPlot* открывает возможность не просто раннего выявления анемий, но и предварительной оценки их этиологии, в том числе — распределения пациентов по признаку истинного и перераспределительного дефицита железа. Провоспалительный статус онкологических пациентов (в нашем исследовании), как и многих пациентов, требующих стационарного хирургического лечения, в значительной мере предрасполагает к нарушению метаболизма железа по перераспределительному типу [1, 3, 7, 17, 22–24]. Соответственно раннее выявление истинного железодефицита с возможностью своевременной его коррекции представляется чрезвычайно важным. Внедрение в практику алгоритма HemaPlot, возможно, позволило бы решать эти задачи на основании только ОАК, без привлечения дополнительных методов исследования.

В таких случаях актуальным может стать вопрос выявления носителей гемоглобинопатий (прежде всего бета-талассемии, которым, как и при АХЗ, назначение железа не показано) среди пациентов, склонных к развитию микроцитарных гипохромных анемий. Однако этот вопрос на ранних этапах диагностики может решаться путем оценки эритроцитарных индексов, используемых для скрининга гемоглобинопатий [25–26]. Индексы могут рассчитываться автоматически, например, с помощью лабораторной информационной системы.

Заключение

Наши данные показывают, что еще до развития лабораторно установленной анемии, при НВ в пределах РИ, в значениях как самого НВ, так и Ret-He, Delta-He и эритроцитарных индексов прослеживаются признаки, позволяющие предполагать ту или иную патологию созревания эритроцитарного ростка. В значениях этих параметров просматриваются особенности разных типов анемий — макроцитарной гиперхромной и микроцитарной гипохромной. Логика отклонения этих показателей от РИ в разных сочетаниях в представленных нами данных в целом перекликается с той, что предлагает диаграмма дифференциальной диагностики ане-

мий HemaPlot, хотя имеет свои особенности. В рамках этой логики становится возможным раннее выявление склонных к развитию анемии пациентов и даже предварительная оценка этиологии анемии при неизменных еще значениях общего гемоглобина. Отклонения Ret-He и Delta-He от РИ при физиологических значениях НВ могут иметь таким образом самостоятельное диагностическое значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br. J. Anaesth.* 2011;106:13–22. DOI: 10.1093/bja/aeq361
2. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., Doll D., Hagemann O., Zimmermann M., Luedi M. Reticulocyte and erythrocyte hemoglobin parameters for iron deficiency and anemia diagnostics in patient blood management. A narrative review. *J. Clin. Med.* 2021;10(18):4250. DOI: 10.3390/jcm10184250
3. Warner M.A., Shore-Lesserson L., Shander A., et al. Perioperative anemia: prevention, diagnosis, and management throughout the spectrum of perioperative care. *Anesth. Analg.* 2020;130(5):1364–1380. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004727
4. Диагностика и лечение периоперационной анемии и дефицита железа у хирургических пациентов: методическое руководство. Коллектив авторов; ред. акад. РАН В.Н. Серов. Чебоксары. ИД «Среда». 2021:60. [Diagnosis and treatment of perioperative anemia and iron deficiency in surgical patients: a methodological guide. The team of authors; ed. akad. RAS V.N. Serov. Cheboksary. Publishing house “Sreda”. 2021:60. (In Russian)].
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.08.2021 №884н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при анемии, обусловленной злокачественными новообразованиями (диагностика и лечение)». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 08/27/2021 No. 884n “On approval of the standard of medical care for adults with anemia caused by malignant neoplasms (diagnosis and treatment)”]. (In Russian)].
6. Leahy M. F., Hofmann A., Towler S., Trentino K. M., Burrows S.A., Swain S.G. et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347–1358. DOI: 10.1111/trf.14006
7. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2018;4:iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
8. Muñoz M., Acheson A.G., Bisbe E. et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418–1431. DOI: 10.1111/anae.14358
9. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E., Trentino K.M., Lee Vernich L., Füllenbach C. et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2019;269(5):794–804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095
10. Meybohm P., Neef V., Westphal S., et al. Preoperative iron deficiency with/without anemia—an underestimated risk factor? *Chirurg.* 2020;91(2):109–114. DOI: 10.1007/s00104-019-01037-1
11. Calleja J.L., Delgado S., del Val A., Hervás A., Larraona J.L., Terán A., Cucala M., Mearin F. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016;31:543–551. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x
12. Bernd F., Palm P., Weber I., Hodyl N.A., Singh R., Murphy E.M. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized

- controlled trial. *Ann. Surg.* 267.2(2018):e39–e40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001646
13. Gupta R., Musallam K.M., Taher A.T., Stefano Rivellaa S. Ineffective erythropoiesis, anemia and iron overload. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018;32(2):213–221. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.11.009
 14. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. 2018. [Iron overload: diagnosis and treatment. *National clinical guidelines*. 2018. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2018_god/?page=2
 15. Danielson K., Beshara S., Qureshi A., Heimbürger O., Lindholm B., Hansson M. et al. Delta-He: a novel marker of inflammation predicting mortality and ESA response in peritoneal dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2014;7(3):275–281. DOI: 10.1093/ckj/sfu038
 16. Schoorl M., Schoorl M., van Pelt J., Bartels P.C.M. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. *Hematol. Rep.* 2015;7(2):5843. DOI: 10.4081/hr.2015.5843
 17. Weimann A., Cremer M., Hernaiz-Driever P., Zimmermann M. Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia. *Clin. Lab.* 2016;62(4):667–677. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150830
 18. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva. 2011. [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
 19. Пшеничная К.И., Ивашкина Т.М., Зайдина М.В. Определение гемоглобина ретикулоцитов – современный подход к диагностике железодефицитных состояний у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):32–35. [Pshenichnaya K.I., Ivashkina T.M., Zaidina M.V. Determination of hemoglobin in reticulocytes is a modern approach to the diagnosis of iron deficiency in children. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):32–35. (In Russian)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-32-35
 20. Green R., Miller J.W. Vitamin B₁₂ deficiency. *Vitamins and Hormone*. 2022;119:405–439. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.02.003
 21. Zwahlen D. Anemia: Macrocytic Anemia. *FP Essent.* 2023;530:17–21. PMID: 37390397.
 22. de Mast Q., van Dongen-Lases E.C., Swinkels D.W., Nieman A.-E., Meta Roestenberg M., Druilhe P. et al. Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *Br. J. Haematol.* 2009;145(5):657–64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07664
 23. Pagani A., Nail A., Silvestri L., Camaschella C. Hepcidin and anemia: a tight relationship. *Front Physiol.* 2019;10:1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>.
 24. Теряева Н.Б., Кван О.К., Гаджиева О.А., Баширян Б.А. Динамический контроль лабораторных показателей при коррекции железодефицитных состояний у нейрохирургических больных. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):500–509. [Teryaeva N.B., Kvan O.K., Gadzhieva O.A., Bashiryann B.A. Dynamic control of laboratory parameters in the correction of iron deficiency conditions in neurosurgical patients. *Hematology and transfusiology*. 2022;67(4):500–509. (In Russian)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-500-509
 25. Bordbar E., Taghipour M., Zucconi B.E. Reliability of different RBC indices and formulas in discriminating between β -thalassemia minor and other microcytic hypochromic cases. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015;7(1):e2015022. DOI: 10.4084/MJHID.2015.022
 26. Маркелова У.А., Плясунова С.А. Оценка информативности расчетных эритроцитарных индексов при первичной диагностике талассемий. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):36–40. [Markelova U.A., Plyasunova S.A. Evaluation of the informative value of calculated erythrocyte indices in the primary diagnosis of thalassemia. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):36–40. (In Russian)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-36-40

Поступила 26.04.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Теряева Надежда Борисовна — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Кван Оксана Климентьевна — заведующая отделением клинической и производственной трансфузиологии, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Данилов Глеб Валерьевич — канд. мед. наук, ученый секретарь, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Струнина Юлия Владимировна — ведущий инженер, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5010-6661>

Information about the authors

Nadezhda B. Teryaeva — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0001-8535-8535>

Oksana K. Kvan — Head of the Department of Clinical and Industrial Transfusiology, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0002-6147-7887>

Gleb V. Danilov — Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Yulia V. Strunina — Senior Engineer, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; <https://orcid.org/0000-0001-5010-6661>

Никольский А.В.^{1,2,3,4}, Кравчук В.Н.^{5,6}, Трофимов Н.А.^{1,3,7,8}, Мухин А.С.¹, Рыбинский А.Д.^{1,2},
Волков Д.В.², Петров Д.В.², Шарабрин Е.Г.¹, Гришин В.А.⁴

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С КАТЕТЕРУПРАВЛЯЕМЫМ СЕЛЕКТИВНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ В ОСТРОЙ СТАДИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

³ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

⁷БУ Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

⁸ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

Инфекция COVID-19 может осложняться внезапной закупоркой артерий конечностей, что существенно снижает шансы пациента на выздоровление. Хотя хирургическое восстановление кровотока остается предпочтительным способом лечения при критическом нарушении кровоснабжения конечности, у больных коронавирусом такое вмешательство связано с повышенной вероятностью повторного образования тромбов. **Цель исследования:** оценить качество жизни пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию с селективным катетеруправляемым тромболизмом тканевым активатором плазминогена альтеплазой по поводу острой ишемии конечности (ОИК) в острой стадии COVID-19 в сравнении с пациентами без вирусной инфекции. **Материал и методы.** В исследование включены 121 пациент с ОИК, которым выполнена эндоваскулярная реваскуляризация с селективным катетеруправляемым тромболизмом тканевым активатором плазминогена альтеплазой. Группа исследования ($n = 71$) — пациенты с COVID-19, контрольная ($n = 50$) — без инфекции. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36 при выписке и через 12 мес. Статистическую обработку данных производили в программной среде вычислений и графического анализа R системы Comprehensive R Archile Network (CRAN). **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное снижение качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению с контрольной группой. Общий физический компонент здоровья был ниже на 21% ($p < 0,005$), а общий психический компонент — на 25% ($p < 0,007$). Через 12 мес. после вмешательства качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, значительно улучшилось и приблизилось к показателям контрольной группы: общий физический компонент здоровья составил 54,0 против 55,2 ($p < 0,07$), общий психический компонент — 54,2 против 59,5 ($p = 0,065$). Применение малотравматичного доступа и локального тромболиза позволило снизить болевые ощущения, уменьшить роль физических ограничений и повысить жизнеспособность пациентов в острой стадии COVID-19 согласно шкалам SF-36. **Заключение.** В острой стадии COVID-19 качество жизни пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации по поводу ОИК значительно снижено по сравнению с контрольной группой без коронавирусной инфекции. Однако в течение 12 мес. после вмешательства качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, улучшается и приближается к показателям контрольной группы и среднепопуляционным значениям. Это требует учета при диспансеризации и реабилитации данной категории больных.

Ключевые слова: острая ишемия конечности; COVID-19; эндоваскулярная реваскуляризация; качество жизни; опросник SF-36.

Для цитирования: Никольский А.В., Кравчук В.Н., Трофимов Н.А., Мухин А.С., Рыбинский А.Д., Волков Д.В., Петров Д.В., Шарабрин Е.Г., Гришин В.А. Оценка качества жизни пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации в сочетании с катетеруправляемым селективным тромболизмом при острой ишемии конечности, развившейся в острой стадии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):101–109.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-101-109>

Для корреспонденции: Никольский Александр Викторович — e-mail: yahtingman@rambler.ru

Alexander V. Nikolsky^{1,2,3,4}, Vyacheslav N. Kravchuk^{5,6}, Nikolay A. Trofimov^{1,3,7,8}, Alexey S. Mukhin¹,
Alexey D. Rybinsky^{1,2}, Dmitry V. Volkov², Denis V. Petrov², Evgeny G. Sharabrin¹, Vladimir A. Grishin⁴

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION COMBINED WITH CATHETER-GUIDED SELECTIVE THROMBOLYSIS DUE TO ACUTE LIMB ISCHEMIA DEVELOPED IN THE ACUTE STAGE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “City Clinical Hospital No. 5 of the Nizhegorodsky district of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.N. Ulyanov Chuvash State University”, Cheboksary, Russia

⁴National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

⁷Budgetary institution of the Chuvash Republic "Republican Cardiological Dispensary" of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russia

⁸The State Autonomous Institution of the Chuvash Republic Supplementary Vocational Education "Postgraduate Doctors' Training Institute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

*COVID-19 infection can be complicated by sudden occlusion of the limb arteries, significantly reducing the patient's chances of recovery. Although surgical restoration of blood flow remains the preferred treatment for critical limb ischemia, in patients with coronavirus, such intervention is associated with an increased likelihood of recurrent thrombus formation. **Objective of the study.** To assess the quality of life of patients who underwent endovascular revascularization with catheter-guided selective thrombolysis using tissue plasminogen activator alteplase for acute limb ischemia (ALI) in the acute stage of COVID-19 compared to patients without viral infection. **Material and methods.** The study included 121 patients with ALI who underwent endovascular revascularization with selective catheter-guided thrombolysis using tissue plasminogen activator alteplase. The study group (n = 71) consisted of patients with COVID-19, while the control group (n = 50) included patients without infection. Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire at discharge and 12 months later. Statistical data processing was performed in the R computing and graphical analysis environment of the Comprehensive R Archive Network (CRAN). **Results.** In the early postoperative period, patients with COVID-19 showed a significant decrease in quality of life across all scales of the SF-36 questionnaire compared to the control group. The overall physical health component was lower by 21% ($p < 0.005$), and the overall mental health component was lower by 25% ($p < 0.007$). Twelve months after the intervention, the quality of life of patients who had COVID-19 significantly improved and approached the indicators of the control group: the overall physical health component was 54.0 compared to 55.2 ($p < 0.07$), and the overall mental health component was 54.2 compared to 59.5 ($p = 0.065$). The use of minimally invasive access and local thrombolysis reduced pain sensations, decreased the impact of physical limitations, and improved the viability of patients in the acute stage of COVID-19 according to the SF-36 scales. **Conclusion.** In the acute stage of COVID-19, the quality of life of patients after endovascular revascularization for ALI is significantly lower compared to the control group without coronavirus infection. However, within 12 months after the intervention, the quality of life of patients who had COVID-19 improves and approaches the indicators of the control group and average population values. This should be taken into account during the follow-up and rehabilitation of this category of patients.*

Key words: acute limb ischemia; COVID-19; endovascular revascularization; quality of life; SF-36 questionnaire.

For citation: Nikolsky A.V., Kravchuk V.N., Trofimov N.A., Mukhin A.S., Rybinsky A.D., Volkov D.V., Petrov D.V., Sharabrin E.G., Grishin V.A. Assessment of quality of life in patients after endovascular revascularization in combination with catheter-directed selective thrombolysis for acute limb ischemia developed in the acute stage of the new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):101–109. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-101-109>

For correspondence: Alexander V. Nikolsky — e-mail: yahtingman@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.09.2024

Accepted 17.09.2024

COVID-19 представляет собой острую инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2, одним из проявлений которой является вирусная пневмония. По данным исследователей из группы University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), на основе анализа аутопсийного материала была выявлена тропность коронавируса к эндотелию сосудов легких, приводящая к развитию острого респираторного синдрома [1–3]. Коронавирус SARS-CoV-2 способствует развитию таких патологических процессов, как коагулопатия, эндотелиит и системное воспаление. Течение коронавирусной инфекции может сопровождаться развитием острых артериальных тромбозов различной локализации [4, 5]. В настоящее время заболеваемость COVID-19 остается на высоком уровне — по данным ВОЗ на 5 января 2025 года, в мире зарегистрировано 777 310 393 случая заражения коронавирусом и 7 083 246 летальных исходов [6].

Исход реваскуляризирующих вмешательств при острой ишемии конечности (ОИК) преимущественно зависит как от тяжести основного заболевания, так и его осложнений, которые в послеоперационном периоде связаны с повторными тромбозами и эмболиями, а также

ишемической интоксикацией. Повторные ретромбозы встречаются до 22,4% случаев. Все эти факторы ведут к потенциальному снижению качества жизни больных в послеоперационном периоде [7, 8].

У пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и ОИК после проведения реваскуляризации отмечались ряд ранних послеоперационных осложнений, а также долговременные отрицательные последствия для здоровья [9]. После проведения эндоваскулярной стентовой тромбэктомии у 26,5% пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19 в первые часы после операции развивался ретромбоз, приводивший к повторному вмешательству, при этом в 8,8% случаев ретромбэктомия была безуспешной и требовалось выполнение ампутации конечности. Развитие полиорганной недостаточности и сепсиса приводило к летальному исходу в 67,6% случаев [10].

Приведенные выше данные свидетельствуют о значительных отличиях качества жизни пациентов, которые перенесли эндоваскулярную реваскуляризацию по поводу острой ишемии конечности, будучи в острой стадии инфекции COVID-19, и пациентов без инфицирования

вирусом SARS-CoV-2. В связи с этим проблема лечения пациентов с острой ишемией конечности (ОИК) в острой стадии коронавирусной инфекции и вопрос сохранения качества жизни в послеоперационном периоде остаются актуальными сегодня.

Одним из общепризнанных инструментов для оценки качества жизни пациентов является опросник SF-36 Health Status Survey (SF-36 — The Short Form-36). Опросник отображает общее благополучие и степень удовлетворенности сторонами жизнедеятельности человека, влияющими на состояние здоровья. Он состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье [11].

Большое количество исследований с использованием SF-36 демонстрирует валидность данного опросника для определения уровня качества жизни различных групп пациентов. Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Российской Федерации, Австралии, Франции, Италии [12].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка качества жизни в раннем и отдаленном периодах у пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию с катетеруправляемым селективным тромболизисом тканевым активатором плазминогена альтеплазой по поводу ОИК в острой стадии COVID-19 и без коронавирусной инфекции.

Материал и методы

Всего в исследование был включен 121 пациент: 46 (38%) женщин и 75 (62%) мужчин, проходивших стационарное лечение по поводу острой ишемии конечности. Больным в период с 01.01.2018 г. по 20.06.2023 г. было проведено лечение в клинике ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», перепрофилированной в специализированный хирургический COVID-госпиталь с 14.04.2020 г. по 20.06.2023 г., и на базе БУ «Республиканский кардиологический диспансер» г. Чебоксары, так же, перепрофилированный в COVID-госпиталь со специализированной сердечно-сосудистой хирургической помощью с 01.01.2021 г. по 01.03.2022 г.

Больные в исследовании были разделены на 2 группы. Группа исследования (I группа) включала 71 пациента с ОИК II клинического класса по Резерфорду вследствие тромбоза периферических артерий различной локализации на фоне острой стадии коронавирусной инфекции COVID-19. Контрольную группу (II группа) составили 50 пациентов с ОИК II клинического класса по Резерфорду вследствие тромбоза периферических артерий различной локализации без коронавирусной инфекции COVID-19. В качестве метода лечения в обеих группах выполнялась эндоваскулярная реваскуляризация с катетерным тромболизисом тканевым активатором плазминогена альтеплазой.

С целью оценки качества жизни пациентов в группах было проведено исследование с использованием опросника SF-36 на этапе выписки из стационара после лечения и в отдаленном периоде (12 мес. после вмешательства). Ответы пациентов были сгруппированы по 8 результирующим шкалам, а также по 2 суммарным показателям, представляющим физический (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ).

Статистическая обработка данных производилась в программной среде вычислений и графического анализа R системы Comprehensive R ArchIe Network (CRAN). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей производилась по t-тесту Стьюдента для независимых выборок. Для переменных, распределение которых отличалось от закона нормального распределения, использовался U-критерий Манна–Уитни.

В качестве методов эндоваскулярной реваскуляризации применялись проводниковая реканализация, катетерная балонная ангиопластика, тромбаспирация, селективный управляемый катетерный тромболизис тканевым активатором плазминогена — альтеплазой. Все вмешательства проводились под местной анестезией.

Результаты

Пациенты сравниваемых групп значимо не отличались по половому и возрастному составу. Средний возраст пациентов группы исследования составил 72 [66; 80] года, и 66 [59; 72] лет в контрольной группе. Число пациентов старше 75 лет составило 28 (23%), большинство относилось к группе исследования — 15 человек (21%, $p < 0,01$). Распределение пациентов по полу: 59% мужчин в группе исследования и 66% в контрольной соответственно.

Больные обеих групп были сопоставимы по характеру основного заболевания: локализации острого тромбоза и классу ОИК (по Резерфорду).

Локализация острого артериального тромбоза у пациентов обеих групп достоверно не отличалась, чаще всего вмешательства выполнялись по поводу поражения артерий нижних конечностей (рис. 1).

Степень проявления клинического течения основного заболевания ОИК была тяжелее у больных в острой стадии коронавирусной инфекции, они чаще поступали в стационар уже со II В классом ОИК по Резерфорду.

При оценке коморбидного фона пациентов контрольной и исследуемой групп были изучены: ишемическая болезнь сердца (ИБС), наличие дыхательной недостаточности (ДН), сахарного диабета (СД) 2-го типа, хронической болезни почек (ХБП) и фибрилляции предсердий (ФП).

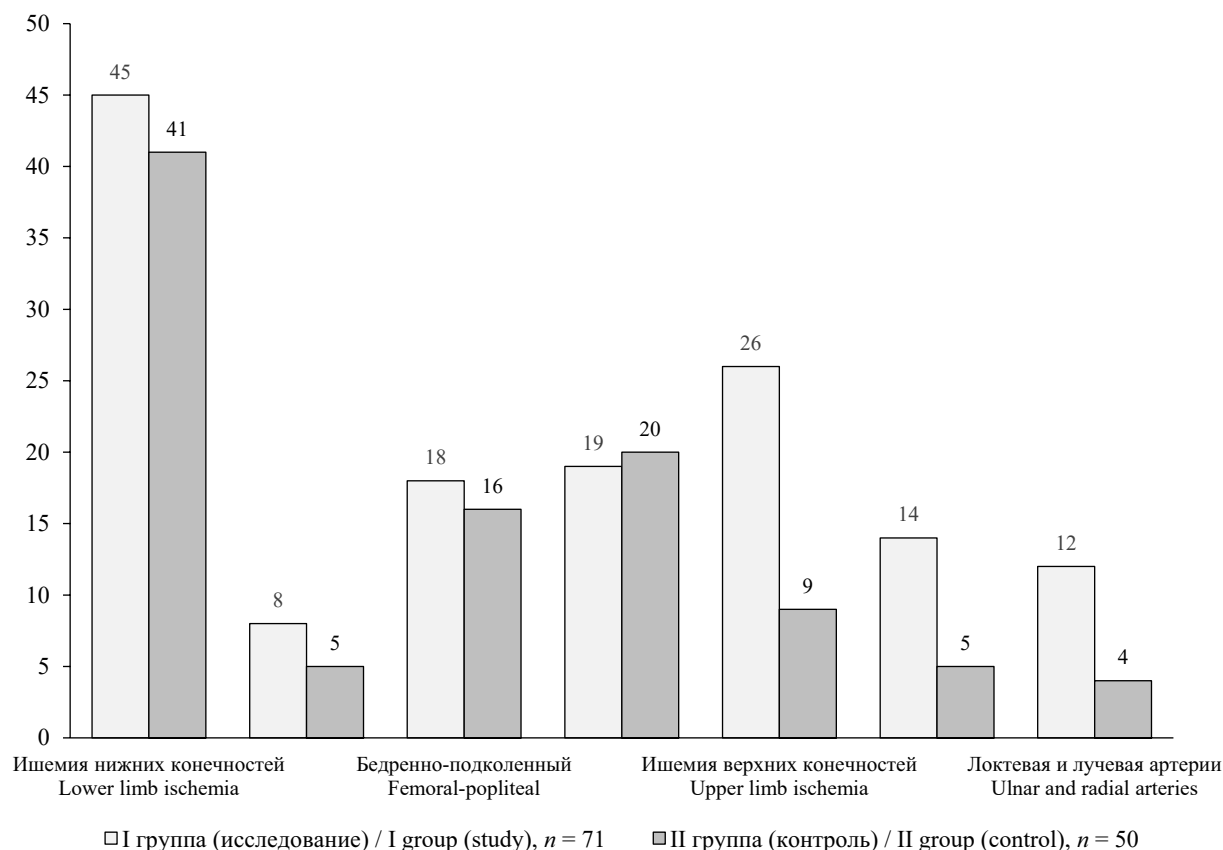


Рис. 1. Распределение больных по локализации ОИК в группах

Fig. 1. Distribution of patients according to the localization of ALI in groups

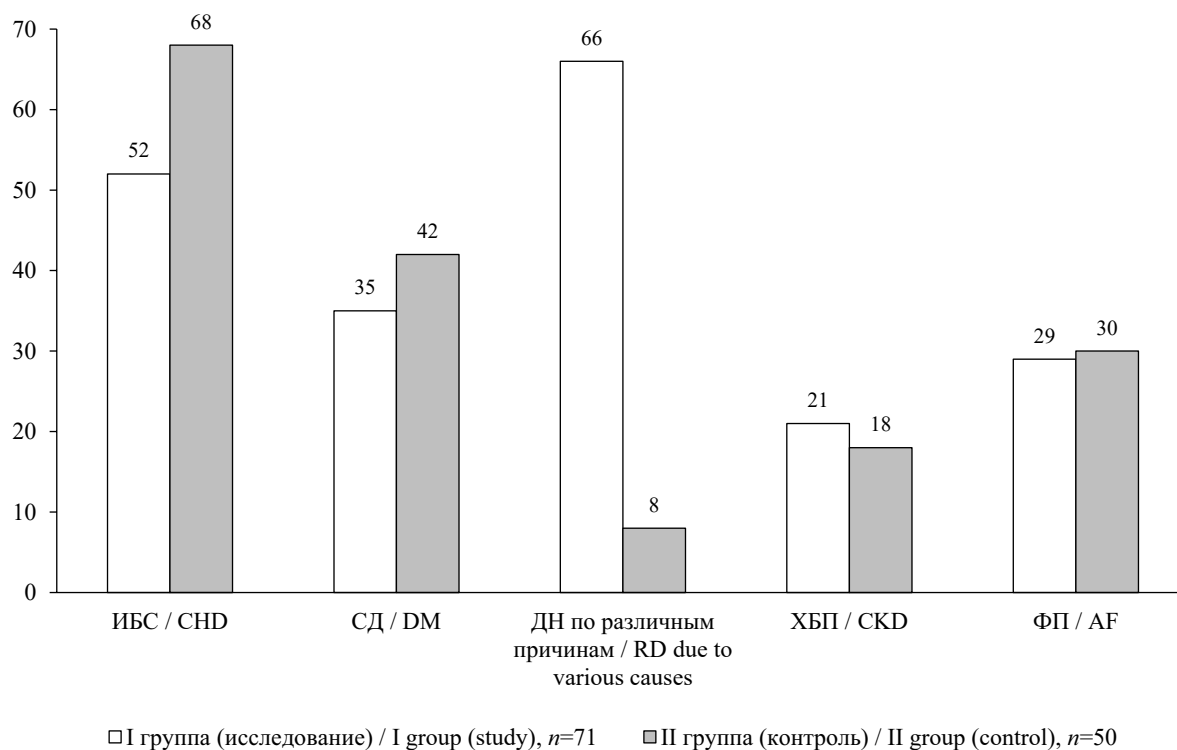


Рис. 2. Характеристика коморбидного фона пациентов групп эндоваскулярной реваскуляризации

Fig. 2. Characteristics of the comorbid background of patients with endovascular revascularization groups

Пациенты исследуемой группы имели ИБС в анамнезе в 52%, в контрольной группе ИБС встречалась с частотой 68%. Фибрилляция предсердий была в анамнезе у 29% пациентов группы исследования и у 30% пациентов контрольной группы. Встречаемость СД 2-го типа в группах была сопоставима: 35 и 42% соответственно. В сравниваемых группах пациентов равномерно встречались больные с ХБП (табл. 1).

Достоверные различия были получены для частоты встречаемости в группах пациентов ДН различного генеза. У пациентов группы исследования чаще имела место дыхательная недостаточность на фоне острой стадии

коронавирусной инфекции, что негативно влияло на течение основного заболевания (ОИК).

С целью оценки качества жизни пациентов в послеоперационном периоде удалось получить ответы с использованием опросника SF-36 у абсолютного большинства пациентов, через 12 мес. явка на контрольный опрос составила 78%, значимо не отличаясь в исследуемых группах.

В раннем послеоперационном периоде были зарегистрированы более высокие показатели качества жизни по всем шкалам опросника у пациентов к II группы. Статистически значимые различия наблюдались по шкалам

Таблица 1. Характеристика коморбидного фона пациентов групп эндоваскулярной реваскуляризации

Table 1. Characteristics of the comorbid background of patients with endovascular revascularization groups

Показатель Indicator	I группа (исследование) I group (study) <i>n</i> = 71	II группа (контроль) II group (control) <i>n</i> = 50
Ишемическая болезнь сердца, % Ischemic heart disease	52	68
СД 2-го типа, % Diabetes mellitus	35	42
Дыхательная недостаточность по различным причинам, % Respiratory disorder due to various causes	66	8*
Хроническая болезнь почек, % Chronic kidney disease	21	18
Фибрилляция предсердий, % Atrial fibrillation	29	30

Примечание: * — различия статистически значимы, $p < 0,01$.

Note: * – differences are statistically significant, $p < 0.01$.

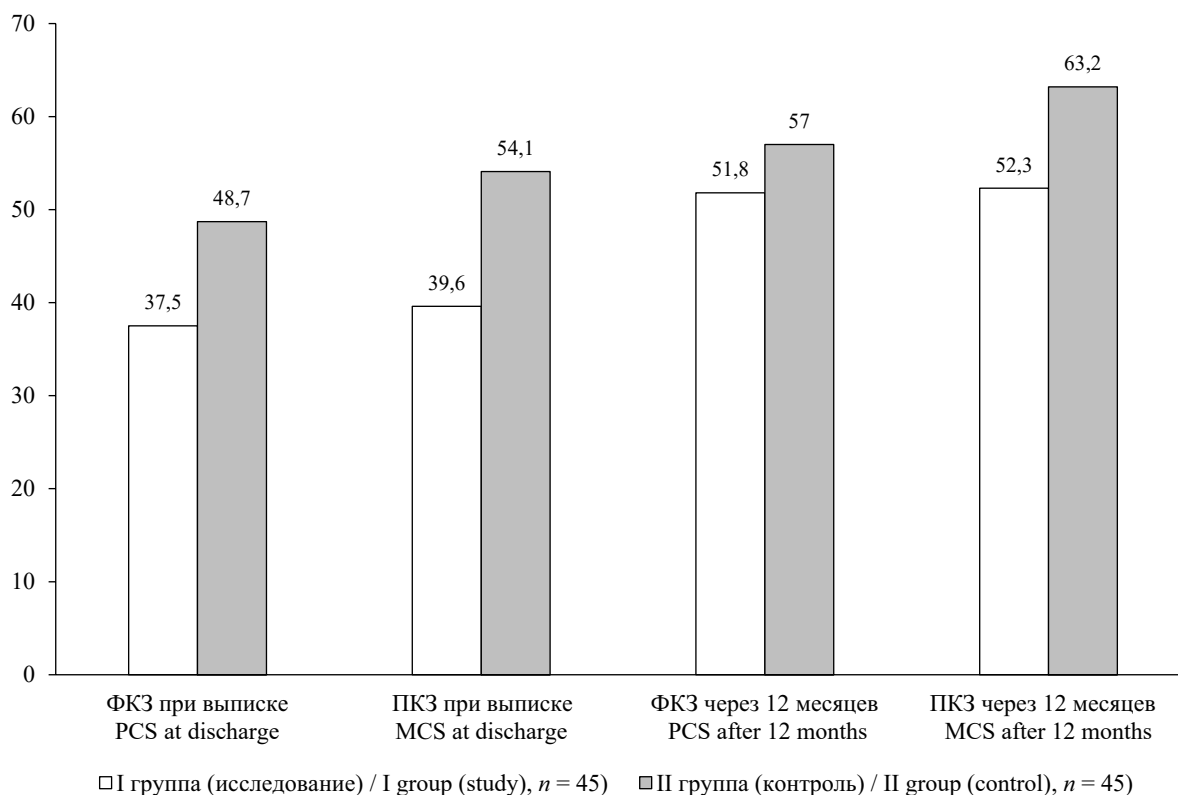


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни (КЖ) в исследуемых группах

Fig. 3. Dynamics of quality of life (QOL) indicators in the study groups

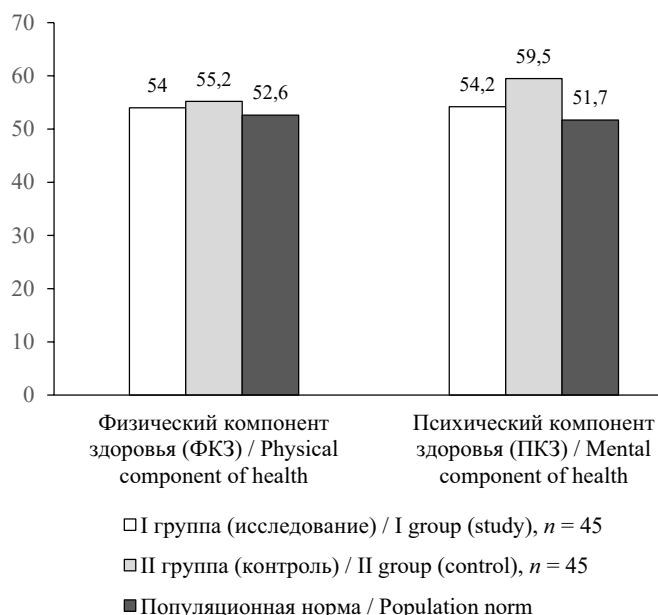


Рис. 4. Сравнение показателей качества жизни в исследуемых группах через 12 мес. после эндоваскулярной реваскуляризации со среднепопуляционными значениями

Fig. 4. Comparison of quality of life indicators in the study groups 12 months after endovascular revascularization with the average population values

общего здоровья, ментального здоровья, физического функционирования, ролевого и социального функционирования, а также шкале жизненной силы. Закономерно статистически значимо низкими оказались суммарные показатели физического и психического здоровья в группе пациентов, перенесших ОИК в острой стадии коронавирусной инфекции COVID-19.

Через год после эндоваскулярной реваскуляризации качество жизни пациентов в группах с перенесенной инфекцией COVID-19 и без таковой было сопоставимо по всем исследуемым шкалам и соответствовало среднестатистическим популяционным показателям, несколько уступая по шкалам физической боли и жизненной силы в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Между общими показателями физического и психического здоровья в группах спустя год после оперативного лечения не было выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, в ближайшем послеоперационном периоде качество жизни больных с коронавирусной инфекцией после эндоваскулярной реваскуляризации было ниже, чем в контрольной группе. В отдаленном периоде качество жизни пациентов обеих групп было сопоставимо, что свидетельствует о сравнимых результатах эндоваскулярной реваскуляризации как метода лечения ОИК в группах с COVID-19 и без него.

ФКЗ в 1-й группе был значимо ниже, чем во 2-й: 37,5 [33,2; 41,8] против 48,7 [45,1; 52,3] баллов ($p < 0,001$). Для ПКЗ соответствующие значения составили 39,6 [35,7; 43,5] и 54,1 [50,8; 57,4] баллов ($p < 0,001$).

Через 12 мес. ФКЗ в I группе был 51,8 [48,2; 55,4] против 57,0 [54,1; 59,9] во II группе ($p < 0,05$), а ПКЗ — 52,3 [48,9; 55,7] против 63,2 [60,5; 65,9] баллов соответственно ($p < 0,01$).

Так, среднее значение ФКЗ в группе исследования приближалось к показателю в популяционной выборке трудоспособного возраста из 5 регионов РФ. Для ПКЗ соответствующие значения так же были сопоставимы с популяционными. При этом в контрольной группе без COVID-19 отличия от среднепопуляционной нормы были менее выраженными и статистически незначимыми (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей качества жизни по шкалам опросника SF-36 через 12 мес. после эндоваскулярной реваскуляризации в группах продемонстрировал высокие показатели по шкале «Социальное функционирование» (86,9), за ней следуют «Физическая боль» (70,8), «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (72,3) и «Физическое функционирование» (72,5) (табл. 3). Это свидетельствует о том, что пациенты достигли высокого уровня социальной активности и испытывают относительно низкий уровень физической боли и ограничений, связанных с физическим состоянием, через год после операции.

Более низкие, но все же достаточно высокие баллы отмечены по шкалам «Ролевое функционирование, обу-

Таблица 2. Сравнение показателей качества жизни в исследуемых группах через 12 мес. после эндоваскулярной реваскуляризации со среднепопуляционными значениями

Table 2. Comparison of quality of life indicators in the study groups 12 months after endovascular revascularization with the average population values

Показатель качества жизни QOL (quality of life) indicator	I группа (исследование) $n = 45$	II группа (контроль) $n = 45$	Популяционная норма*	p_1	p_2
Физический компонент здоровья The physical component of health	54,0 ± 5,2	55,2 ± 4,8	52,6 ± 8,7	0,055	0,07
Психический компонент здоровья The mental component of health	54,2 ± 6,1	59,5 ± 5,4	51,7 ± 7,6	0,078	0,065

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, * — по данным исследования КЖ среди населения трудоспособного возраста в РФ [10], p_1 — для сравнения I группы с популяционной нормой (критерий Стьюдента), p_2 — для сравнения II группы с популяционной нормой (критерий Стьюдента).

Note: data are presented as mean ± standard deviation, * — according to the study of quality of life among the working-age population in the Russian Federation [10], p_1 — for comparison of the 1 group with the population norm (Student's t-test), p_2 — for comparison of the 2 group with the population norm (Student's t-test).

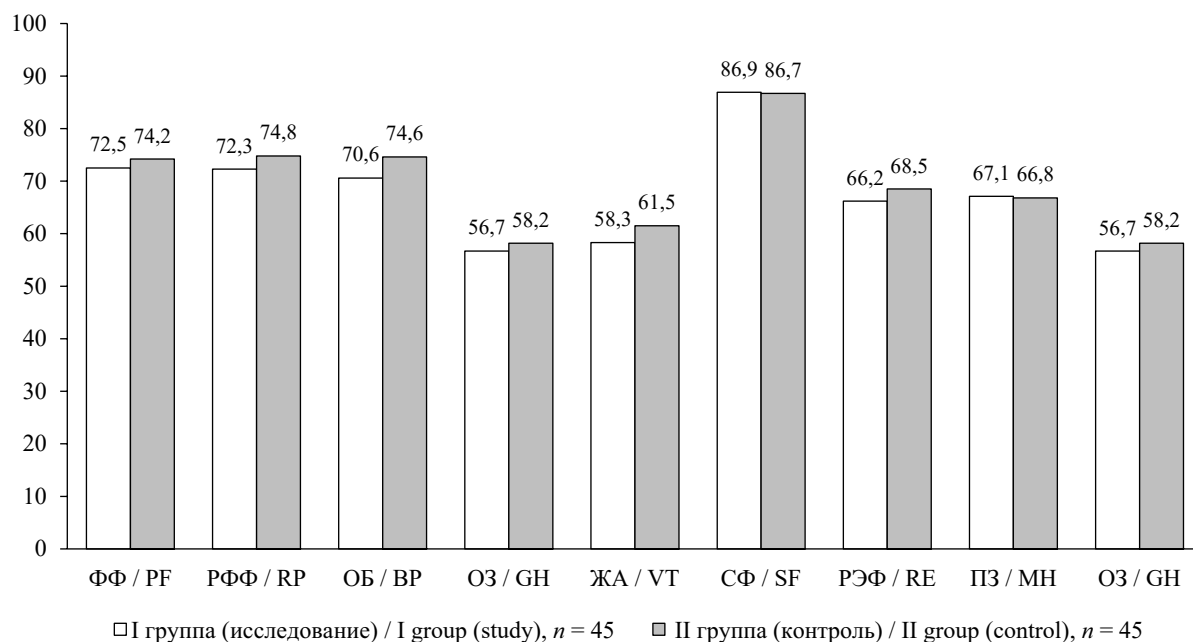


Рис. 5. Динамика компонентов здоровья после эндоваскулярной реваскуляризации

Fig. 5. Dynamics of health components after endovascular revascularization

словленное эмоциональным состоянием» (66,2), «Психическое здоровье» (67,1) и «Жизненная активность» (58,3). Самый низкий результат получен по шкале «Общее состояние здоровья» (56,7), что может указывать на наличие некоторых остаточных проблем со здоровьем или восприятие пациентами своего общего состояния как не полностью удовлетворительного, несмотря на успешную реваскуляризацию.

Заключение

Результаты исследования показали, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 существенно влияет на качество жизни пациентов после эндоваскулярной рева-

скуляризации при острой ишемии конечности. В ранний послеоперационный период у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное снижение показателей по всем шкалам опросника SF-36 в сравнении с контрольной группой.

ФКЗ у пациентов с COVID-19 был ниже на 21% ($p < 0,005$), а ПКЗ демонстрировал еще более выраженное снижение на 25% ($p < 0,007$).

Однако через 12 мес. после вмешательства разрыв между группами существенно сократился. ФКЗ составил 54,0 баллов в группе COVID-19 против 55,2 баллов в контрольной группе ($p < 0,07$), а ПКЗ — 54,3 против 59,5 баллов соответственно ($p = 0,065$). Примечательно, что

Таблица 3. Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 через 12 мес. после эндоваскулярной реваскуляризации

Table 3. Quality of life indicators according to the scales of the SF-36 questionnaire 12 months after endovascular revascularization

Шкала SF-36 The SF-36 scale	I группа (исследование) n = 45	II группа (контроль) n = 45	p
Физическое функционирование (ФФ) Physical Functioning	72,5 [65,0; 80,0]	74,2 [68,1; 80,3]	0,06
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ) Role-based functioning due to physical condition (RFF)	72,3 [64,7; 79,9]	74,8 [68,2; 81,4]	0,09
Физическая боль (ФБ) Physical Pain (FB)	70,8 [63,5; 78,1]	74,6 [68,0; 81,2]	< 0,05
Общее состояние здоровья (ОЗ) General Health (GH)	56,7 [50,3; 63,1]	58,2 [52,6; 63,8]	0,08
Жизненная активность (ЖА) Vitality (VT)	58,3 [52,0; 64,6]	61,5 [55,9; 67,1]	< 0,05
Социальное функционирование (СФ) Social Functioning (SF)	86,9 [80,6; 93,2]	88,7 [82,9; 94,5]	0,07
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ) Role-based functioning due to emotional state (RFE)	66,2 [59,5; 72,9]	68,5 [62,4; 74,6]	0,06
Психическое здоровье (ПЗ) Mental Health (MH)	67,1 [60,7; 73,5]	68,8 [62,9; 74,7]	0,08

Примечание: данные представлены в виде медианы [Q1; Q3]. Для межгрупповых сравнений использован критерий Манна–Уитни.

Note: data are presented as median [Q1; Q3]. The Mann–Whitney test was used for intergroup comparisons.

качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, достигло среднепопуляционных значений.

Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению и реабилитации пациентов с COVID-19, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. Ключевыми аспектами ведения таких больных должны стать тщательно подобранная антикоагулянтная и противовоспалительная терапия, контроль сопутствующих заболеваний, а также своевременное выявление и коррекция осложнений. Использование опросника SF-36 может быть эффективным инструментом для мониторинга качества жизни и оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шульдjakov A.A., Смагина А.Н., Рамазанова К.Х., Ляпина Е.П., Чаббаров Ю.Р., Шешина Н.А., Жук А.А. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):1004–1008. [Shuldyakov A.A., Smagina A.N., Ramazanova K.H., Lyapina E.P., Chabbarov Yu.R., Sheshina N.A., Zhuk A.A. Pathogenetic approaches to correction of the vascular homeostasis in COVID-19: review. *Therapeutic archie*. 2023;95(11):1004–1008. (In Russian)].
2. Окилджон Н., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны*. 2021. №1. [Okiljon N., Gaibov A.D., Kalmikov E.L., Baratov A.K. COVID-19-associated arterial thrombosis. *Avicenna Bulletin*. 2021. №1 (In Russian)].
3. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection — an autopsy study of the first consecute 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med*. 2020;134:1275–1284.
4. Никольский А.В., Волков Д.В., Федоровцев В.А., Косоногов А.Я., Трофимов Н.А., Косоногов К.А. и др. Лечение острых артериальных тромбозов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(1):13–18. [Nikolsky A.V., Volkov D.V., Fedorovtsev V.A., Kosonogov A.Y., Trofimov N.A., Kosonogov K.A. et al. Treatment of acute arterial thrombosis in patients with severe course of new coronavirus infection. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(1):13–18. (In Russian)].
5. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 3 (01.11.2022). [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodical recommendations “Medical rehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19)” Version 3 (01.11.2022). (In Russian)].
6. The World Health Organization. COVID-19 Epidemiological Update 17 January 2025, edition 175, published. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-175>
7. Михайлов И.П., Арустамян В.А., Рей С.И., Микерова М.С. Результаты хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с острой ишемией нижних конечностей эмбогенного генеза. *НМП*. 2023;1. [Mikhailov I.P., Arustamyan V.A., Rey S.I., Mikerova M.S. Results of surgical treatment of elderly and senile patients with acute ischemia of the lower extremities of embologenic origin. *NMP*. 2023;1. (In Russian)].
8. Верещагин С.В., Ахмад М.М.Д., Кучер В.М., Грабарчук В.П., Абраменко А.В., Шульга В.М. и др. Эндоваскулярное лечение и профилактика поздних острых тромбозов после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. *Украинская интервенционная нейрорадиология и хирургия*. 2016;3(17). [Vereschagin S.V., Ahmad M.M.D., Kucher V.M., Grabarchuk V.P., Abramenko A.V.V., Shulga V.M. et al. Endovascular treatment and prevention of late acute thrombosis after reconstructive surgeries on lower limb arteries. *Ukrainian Interventional Neuroradiology and Surgery*. 2016;3(17). (In Russian)].
9. Ласынова Г.Х., Лакман И.А., Гареева Д.Ф., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Сахаутдинов А.Р. и др. Реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее влияние на сердечно-сосудистые конечные точки: propensity score matching анализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4S):5630. [Lasynova G.H., Lakman I.A., Gareeva D.F., Agapitov A.A., Sadikova L.F., Sakhautdinov A.R. et al. Rehabilitation of patients after new coronavirus infection (COVID-19) and its impact on cardiovascular endpoints: propensity score matching analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4S):5630. (In Russian)].
10. Семьин И.С., Иваненко А.Н., Жарова А.С., Пятков В.А., Бахтин И.Л., Соболев Г.А., и др. Эндоваскулярная стентовая тромбэктомия у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023;12(1):161–169. [Semin I.S., Iananen A.N., Zharova A.S., Pyatkov V.A., Bakhtin I.L., Sobolev G.A. et al. Endovascular stent thrombectomy in patients with acute thrombosis of arteries of the lower extremities on the background of COVID-19. *Journal im. N.V. Sklifosovsky Emergency Medical Care*. 2023;12(1):161–169. (In Russian)].
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Опросник качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey). [Ministry of Health of the Russian Federation. SF-36 Quality of Life Questionnaire (SF-36 Health Status Survey). (In Russian)].
12. Saruarov Y.G., Nuskabaeva G.O., Idrissov K.S., Mussina A. Validation of the questionnaire mos sf-36 which estimating level quality of life at the global level. *Valeology: Health — Illnes — recovery*. 2020:254–258.

Поступила 06.09.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Никольский Александр Викторович — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Н. Новгорода», ассистент кафедры общей хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0002-3306-7792>

Кравчук Вячеслав Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор первой кафедры хирургии (усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Трофимов Николай Александрович — д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургии БУ Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии, доцент кафедры общей хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доцент кафедры хирургии ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

Мухин Алексей Станиславович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>

Рыбинский Алексей Дмитриевич — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0001-7660-823X>

Волков Дмитрий Владимирович — врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Н. Новгорода», <https://orcid.org/0000-0002-2358-1499>

Петров Денис Владимирович — заведующий отделением рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению ГБУЗ НО «ГКБ №5 Нижегородского района г. Н. Новгорода», <https://orcid.org/0000-0002-5368-4165>

Шарабрин Евгений Георгиевич — д-р мед. наук, профессор кафедры рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-9465-8158>

Гришин Владимир Анатольевич — канд. техн. наук, доцент кафедры теории вероятностей и анализа данных Института информационных технологий, математики и механики, ФГАОУ ВО «Национальный

исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Information about the authors

Alexander V. Nikolsky — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University, Cardiovascular Surgeon at “City Clinical Hospital No. 5 of the Nizhny Novgorod district of Nizhny Novgorod”, Assistant at the Department of General Surgery and Oncology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; <https://orcid.org/0000-0002-3306-7792>

Vyacheslav N. Kravchuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Professor of the First Department of Surgery (Advanced Medical Training) named after P.A. Kupriyanov, S.M. Kirov Military Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Nikolay A. Trofimov — Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Surgery at the Republican Cardiological Dispensary of the Chuvash Republic Ministry of Health of Chuvashia, Associate Professor of the Department of General Surgery and Oncology at the I.N. Ulyanov Chuvash State University, Associate Professor of Surgery at the Institute

of Advanced Medical Education of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>

Alexey S. Mukhin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>

Alexey D. Rybinsky — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-7660-823X>

Dmitry V. Volkov — doctor of X-ray endovascular diagnostics and treatment at the City Clinical Hospital No. 5 of the Nizhny Novgorod district of Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0000-0002-2358-1499>

Denis V. Petrov — Head of the Department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment, doctor of X-ray endovascular diagnostics and treatment at the City Clinical Hospital No. 5 of the Nizhegorodskiy district of Nizhny Novgorod; <https://orcid.org/0000-0002-5368-4165>

Evgeny G. Sharabrin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Privolzhsky Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9465-8158>

Vladimir A. Grishin — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Probability Theory and Data Analysis at the Institute of Information Technology,

Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Витт К.Н., Кондратьев М.Ю., Солдатенко М.В.,
Огуркова О.Н., Гарганеева А.А.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) — фенотипически гетерогенный синдром, для которого характерна широкая распространенность коморбидных состояний. Учитывая участие железа в основных процессах жизнедеятельности клетки, роль дефицита железа (ДЖ) у пациентов с ХСНсФВ может быть существенна. Однако на сегодняшний день влияние ДЖ на показатели качества жизни (КЖ), функциональный статус (ФС), клиническую картину и прогноз у пациентов с ХСНсФВ изучено недостаточно, а имеющиеся данные ограничиваются результатами немногочисленных исследований с противоречивыми результатами. **Цель.** Оценить вклад ДЖ в выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности и его влияние на показатели ФС и КЖ у пациентов ХСНсФВ. **Материал и методы.** Работа выполнена в рамках проспективного рандомизированного когортного исследования по изучению влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину ХСНсФВ у пациентов с ДЖ (ID-HFpEF, ClinicalTrials.gov NCT05793996). С целью оценки влияния ДЖ на клиническое течение ХСНсФВ, показатели ФС и КЖ, в соответствии с критериями включения были отобраны 73 пациента. Проводился анализ КЖ по шкалам Миннесотского опросника (MHFLQ) и SF-36, ФС оценивался по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). **Результаты.** Распространенность ДЖ в исследуемой группе достигла 61,6%, при этом железодефицитная анемия (ЖДА) регистрировалась лишь у 17,8% из них. Из 73 пациентов, включенных в исследование, 68,9% были представителями женского пола. Медиана возраста пациентов составила 67 (62; 71,3) лет. В группе ДЖ несколько чаще регистрировался более тяжелый III ФК ХСН ($p = 0,075$). Частота встречаемости таких симптомов ХСН как одышка, сердцебиение, слабость/устоимчивость отмечались чаще в группе пациентов с ДЖ по сравнению с пациентами без ДЖ ($p = 0,01$; $p < 0,001$; $p = 0,001$, соответственно). Показатели ТШХ в группе пациентов с ДЖ были значимо ниже, чем в группе без ДЖ ($p = 0,024$). Анализ КЖ с использованием Миннесотского опросника выявил более выраженное снижение КЖ в группе пациентов с ДЖ ($p = 0,011$). По данным опросника SF-36 было установлено, что в группе пациентов с ДЖ были значительно ниже показатели физической активности ($p < 0,001$) и жизненной активности ($p < 0,001$), а также показатели общего восприятия здоровья и психического здоровья ($p < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, ДЖ (с анемией и без нее) является частым сопутствующим состоянием у пациентов с ХСНсФВ, выявляется более чем у половины пациентов данной когорты. При этом ДЖ, независимо от наличия анемии, ассоциируется со снижением физической работоспособности, ухудшением КЖ, связанным как с физическим компонентом здоровья, так и с психическим.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; ХСНсФВ; дефицит железа; качество жизни; функциональный статус; SF-36; Миннесотский опросник.

Для цитирования: Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Витт К.Н., Кондратьев М.Ю., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Гарганеева А.А. Дефицит железа при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):110–119. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-110-119>

Для корреспонденции: Витт Карина Николаевна — e-mail: karinavitt@list.ru

Olga V. Turkish, Elena A. Kuzheleva, Karina N. Vitt, Mikhail Yu. Kondratiev, Michail V. Soldatenko, Oksana N. Ogurkova, Alla A. Garganeeva

IRON DEFICIENCY IN CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a syndrome characterized by a wide range of comorbidities. Considering the role of iron in cellular activity, iron deficiency (ID) may play a significant role in patients with HFpEF. However, the impact of ID on the quality of life and functional status of these patients has not been well studied, and available data are limited due to the small number of studies with conflicting results. **Objective:** To assess the contribution of ID to the severity of clinical manifestations of heart failure and its impact on FS and QoL indicators in patients with HFpEF. **Material and methods.** This study was conducted as part of a prospective, randomized cohort study to investigate the effect of ferric carboxymaltose on the quality of life and clinical presentation of HFpEF in patients with ID. To assess the impact of ID on the clinical course of HFpEF and its impact on quality of life, 73 patients were enrolled based on specific inclusion criteria. Quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MHFLQ) and the SF-36 questionnaire, while functional status was evaluated through the 6-minute walk test (6MWT). **Results.** The prevalence of ID among the study group was 61.6%. Iron deficiency anemia (IDA) was reported in only 17.8% of these individuals. Of the 73 participants included in the study, 68.9% were women. The median age of patients was 67 years (range 62–71.3). In the group with IDA, a more severe heart failure functional class III was recorded somewhat more frequently ($p = 0.075$). Symptoms of heart failure, such as shortness of breath, palpitations, and weakness/fatigue, were more common in patients with IDA compared to those without iron deficiency ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). The 6MWT values were significantly lower in the group with IDA than in those without ($p = 0.024$). Analysis of quality of life using the MHFLQ revealed a more significant decrease in quality of life among patients with IDA ($p = 0.011$). According to the SF-36 questionnaire, we found that in the group of patients with ID, indicators of physical activity, vital activity, and general perception of health were significantly lower compared to the control group ($p < 0.001$). Additionally, mental health indicators were also significantly lower ($p < 0.001$). **Conclusion.** Iron deficiency, with or without anemia, is a common condition among patients with HFpEF, detected in more than half of this cohort. Iron deficiency, regardless of whether it is accompanied by anemia, is linked to a reduction in physical performance and a decline in quality of life related to both the physical and mental components of health.

Key words: *heart failure; HFpEF; iron deficiency; quality of life; functional status; SF-36; MHFLQ.*

For citation: Tukish O.V., Kuzheleva E.A., Vitt K.N., Kondratyev M.Yu., Soldatenko M.V., Ogurkova O.N., Garganeeva A.A. Iron deficiency in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):110–119.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-110-119>

For correspondence: Karina N. Vitt — e-mail: karinavitt@list.ru

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state task on exploratory scientific research No. 123051590130-9.

Received 19.07.2024

Accepted 15.10.2024

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) — фенотипически гетерогенный синдром, для которого характерна широкая распространенность коморбидных состояний [1–3]. При этом сопутствующие заболевания вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование дисфункции левого желудочка, влияя тем самым на функциональный статус и прогноз пациентов [4, 5].

Согласно проведенным ранее исследованиям, анемия и дефицит железа (ДЖ) являются чрезвычайно распространенными состояниями среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, частота ДЖ достигает 50% среди больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), в то время как для когорты пациентов с ХСНсФВ показатели частоты встречаемости ДЖ могут достигать 50–80% [3, 6, 7]. При этом ДЖ у пациентов с ХСНнФВ рассматривается как самостоятельное, клинически значимое сопутствующее состояние, которое является независимым предиктором плохого прогноза, а анемия наряду с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) является частью патофизиологического континуума, который связан с неблагоприятными исходами (Lon). Вместе с тем на сегодняшний день наши знания о влиянии ДЖ на клиническую картину, функциональный статус, показатели качества жизни и прогноз у пациентов с ХСНсФВ ограничены [8]. Результаты ряда исследований показали связь ДЖ со снижением переносимости физической нагрузки у больных ХСНсФВ, однако следует отметить, что небольшой размер выборки в этих исследованиях и противоречивые критерии диагностики ДЖ, не позволяющие экстраполировать эти результаты на общую популяцию пациентов ХСНсФВ [9]. Учитывая, что железо является ключевым элементом в поглощении, транспортировке, хранении кислорода, активно участвует в процессах окислительного метаболизма в клетках, роль его дефицита в ухудшении процессов, связанных с аэробной работоспособностью клеток, и, как следствие, в снижении переносимости физической нагрузки и качества жизни в данной когорте пациентов также может быть существенна.

В связи с вышеизложенным актуально изучение влияния ДЖ на клиническую картину, показатели физической работоспособности и качества жизни пациентов с ХСНсФВ. Кроме того, исследования в данной области позволят более целенаправленно проводить скрининг ДЖ у пациентов с ХСН, формировать группы больных

для диспансерного наблюдения, определять более четкие показания для коррекции ДЖ в исследуемой когорте.

Цель исследования: оценить вклад ДЖ в выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности и его влияние на показатели функционального статуса и качества жизни у пациентов ХСНсФВ.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках проспективного рандомизированного когортного исследования по изучению влияния карбоксимальтозата железа на показатели качества жизни и клиническую картину ХСНсФВ у пациентов с ДЖ (ID-HFpEF, ClinicalTrials.gov NCT05793996) [10]. В исследование включено 73 пациента.

Критерии включения: наличие симптомов и/или клинических признаков ХСН, соответствующих II–III функциональному классу (ФК) по NYHA; ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$; объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенным давлением наполнения ЛЖ; повышенный уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 125 пг/мл; наличие признаков ДЖ (ферритин < 100 мкг/л или ферритин $100–300$ мкг/л при КНТ $< 20\%$) (для контрольной группы — отсутствие критериев железодефицита); уровень гемоглобина на момент включения > 90 г/л. В исследование не включались пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), перенесенным менее года назад сердечно-сосудистым событием (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) или любым оперативным вмешательством. Лица с уровнем гемоглобина менее 90 г/л, пациенты после переливания крови или получавшие эритропоэз-стимулирующие препараты в течение предыдущих трех месяцев, а также страдающие тяжелыми острыми и хроническими заболеваниями (печеночная недостаточность (повышение уровня трансаминаз более трех верхних границ нормы) и почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м²), инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания, анемия, не связанная с ДЖ) также не были включены в исследование.

Диагноз ХСН выставлялся на основании действующих клинических рекомендаций Российского кардиологического общества по ХСН 2020, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (Хро). Диагноз анемии выставлялся на основа-

нии действующих клинических рекомендаций Национального гематологического общества и Национального общества детских гематологов, онкологов по Железодефицитной анемии 2021, утвержденных МЗ РФ, а также в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2020 г. [11, 12]. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике (Протокол № 243 от 12 апреля 2023 г.).

Проводился анализ качества жизни по данным адаптированной русскоязычной версии опросника SF-36 и Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН (MLHFQ). Функциональный статус оценивался по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета программ STATISTICA 10.0, а также IBM SPSS Statistics. Количественные показатели описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q25, Q75). Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах пациентов использовался критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Сравнительный анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера. Критический уровень значимости (p -value) для всех процедур анализа принимался равным 0,05.

Результаты

Из 73 пациентов, включенных в исследование, 68,9% были представителями женского пола. Медиана возраста пациентов составила 67 (62; 71,3) лет. Распространенность ДЖ в исследуемой группе достигла 61,6%, при этом железодефицитная анемия (ЖДА) регистрировалась лишь у 17,8% из них (рис. 1).

Женщины чаще, чем мужчины, страдали как анемией (17,5% против 3,03%, $p = 0,05$), так и ДЖ без анемии (72,7% у женщин и 40,6% у мужчин, $p = 0,009$). Клинико-анамне-

стическая характеристика пациентов, а также получаемая медикаментозная терапия представлены в табл. 1.

Группа с ДЖ была представлена в основном лицами женского пола ($p = 0,002$), по возрасту группы были сопоставимы ($p = 0,882$). Среди пациентов с ДЖ несколько чаще регистрировался более тяжелый III ФК ХСН (37,8% по сравнению с 14,3% в группе без ДЖ, $p = 0,075$). Частота встречаемости таких симптомов ХСН, как одышка, сердцебиение, слабость/утомляемость отмечались чаще в группе пациентов с ДЖ по сравнению с пациентами без ДЖ ($p = 0,01$; $p < 0,001$; $p = 0,001$ соответственно). Пациенты группы с ДЖ отмечали ухудшение переносимости физической нагрузки ($p = 0,022$, рис. 2).

Среди пациентов группы ДЖ чаще регистрировались нарушения ритма сердца (НРС) ($p = 0,003$), которые в большинстве случаев были представлены наджелудочковой (77,8%) и желудочковой экстрасистолией (57,8%). Пациенты группы ДЖ чаще страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический, в том числе эрозивный, гастрит. При этом анализ лабораторных показателей выявил, что среди пациентов с ДЖ чаще регистрировались сниженные показатели общего белка крови ($p = 0,006$) (табл. 2). У пациентов с ДЖ несколько чаще выявлялась дисфункция щитовидной железы в виде гипо-/гипертиреоза, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,078$). При анализе медикаментозной терапии было установлено, что пациенты группы ДЖ чаще получали антикоагулянтную терапию и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,064$ и $p = 0,076$ соответственно).

По основным лабораторно-инструментальным параметрам значимых различий между группами выявлено не было, за исключением уровня белка и показателей обмена железа. При этом уровень гемоглобина в группе с ДЖ составил 134 (125; 142,5) г/л по сравнению с 146,5 (138,3; 151,5) г/л в группе без ДЖ ($p = 0,006$), и не выходил за рамки референсных значений. Показатели сатурации трансферрина железом и ферритина также были значительно ниже при наличии железодефицита ($p = 0,031$, $p < 0,001$ соответственно). Ухудшение переносимости физической нагрузки объективно подтверждалось более низкими показателями ТШХ. Так, показатели ТШХ в группе пациентов с ДЖ составили 330 (307,5; 396) м, что было значимо ниже, чем в группе без ДЖ (400 (301,3; 451) м), $p = 0,024$. По данным ВЭМ наблюдались сниженные показатели пробы в группе пациентов с ДЖ, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,087$). При анализе ЭхоКГ параметров значимых различий между группами выявлено не было (см. табл. 2).

Анализ качества жизни больных с использованием Миннесотского опросника выявил более выраженное снижение качества жизни в группе пациентов с ДЖ — 36 (25,5; 49,5) баллов по сравнению с группой без ДЖ — 14 (10; 31,8) баллов ($p = 0,011$, рис. 3).

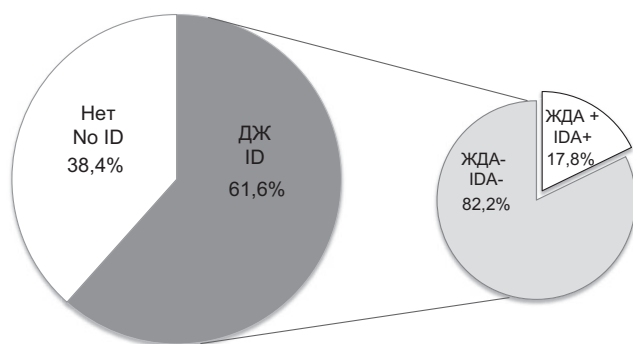


Рис. 1. Частота встречаемости дефицита железа различной степени выраженности среди пациентов с ХСНсФВ

Fig. 1. Prevalence of iron deficiency of varying severity among patients with HFpEF

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов и получаемая медикаментозная терапия
Table 1. Clinical and anamnesic characteristics of patients and received medication therapy

Признак Characteristic	ДЖ (n = 45) ID	Без ДЖ (n = 28) Without ID	p
Женский пол Female	31 (68,9)	9 (32,1)	0,002
Возраст, годы, Me [Q25; Q75] Age, years, Me [Q25; Q75]	67 [65; 73]	67 [60,3; 70]	0,882
Курение Smoking	10 (22,2)	11 (39,3)	0,235
XCH CHF			
ФК NYHA I, II NYHA FC I, II	28 (62,2)	24 (85,7)	0,075
ФК NYHA III NYHA FC III	17 (37,8)	4 (14,3)	0,075
Симптомы и признаки: Symptoms and Signs:			
Одышка Dyspnea	38 (84,4)	16 (57,1)	0,01
Ортопноэ Orthopnea	2 (4,44)	0	0,515
Пароксизмальная ночная одышка Paroxysmal nocturnal dyspnea	2 (4,44)	0	0,515
Снижение толерантности к физической нагрузке Decreased tolerance to physical exertion	38 (84,4)	17 (60,7)	0,022
Слабость/утомляемость Weakness/Fatigue	39 (86,7)	14 (50)	0,001
Отеки лодыжек Ankle Edema	6 (13,3)	1 (3,6)	0,309
Бендопноэ Bendopnea	35 (77,8)	14 (50)	0,014
Сердцебиение Palpitations	37 (82,2)	12 (46,2)	0,001
Головокружение Dizziness	26 (57,8)	13 (46,4)	0,345
Тахикардия Tachycardia	10 (22,2)	1 (3,6)	0,042
Тахипноэ Tachypnea	2 (6,7)	0 (0)	0,515
Заболевания: Diseases:			
АГ Hypertension	44 (97,8)	28 (100)	1,0
ИБС Ischemic Heart Disease	35 (77,8)	25 (89,3)	0,346
ИМ в анамнезе MI in history	11 (24,4)	9 (32,1)	0,473
ОНМК в анамнезе ACVA in history	4 (8,9)	4 (14,3)	0,473
НРС HRD	36 (80)	13 (46,4)	0,003
ФП AF	11 (24,4)	6 (21,4)	0,767
СД 2-го типа T2DM	12 (26,7)	3 (10,7)	0,101
Ожирение Obesity	24 (53,3)	13 (46,4)	0,596
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75) BMI, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	29,8 (26,4; 32,6)	29,8 (26,8; 31,7)	0,971
ХБП С1-С4 стадии CKD Stages I-IV	42 (93,3)	25 (89,3)	0,669
ХОБЛ COPD	2 (4,4)	2 (7,1)	0,635
Дисфункция щитовидной железы Thyroid Dysfunction	9 (20)	1 (3,6)	0,078
Патология ЖКТ Gastrointestinal Pathology	36 (80)	9 (32,1)	< 0,001
Лекарственная терапия: Medication Therapy:			
ИАПФ ACE Inhibitors	26 (57,8)	12 (42,9)	0,215
БРА ARBs	15 (33,3)	13 (46,4)	0,263
Бета-блокаторы Beta-blockers	31 (68,9)	20 (71,4)	0,818
Антагонисты альдостерона Aldosterone Antagonists	7 (15,6)	5 (17,9)	1
Антиаритмики Antiarrhythmics	12 (26,7)	6 (21,4)	0,614
Блокаторы кальциевых каналов Calcium Channel Blockers	18 (40)	11 (39,3)	0,952
Дигоксин Digoxin	1 (2,2)	1 (3,6)	1
Статины Statins	43 (95,6)	28 (100)	0,521
иНГКТ-2 SGLT-2 Inhibitors	6 (13,3)	2 (7,1)	0,410
Диуретики Diuretics	29 (64,4)	15 (53,6)	0,356
Нитраты Nitrates	10 (22,2)	6 (21,4)	0,936
Антиагреганты Antiplatelets	29 (64,4)	20 (71,4)	0,167

Окончание табл. 1 | End of the Table 1

Признак Characteristic	ДЖ (n = 45) ID	Без ДЖ (n = 28) Without ID	p
Антикоагулянты Anticoagulants	21 (46,7)	7 (25)	0,064
ДААТ DAPT	10 (22,2)	2 (7,1)	0,114
ИПП PPIs	25 (55,6)	14 (50)	0,644
НПВС NSAIDs	10 (22,2)	9 (32,1)	0,348

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК NYHA — функциональный класс по New York Heart Association, АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, НРС — нарушение ритма сердца, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ИМТ — индекс массы тела, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, p — уровень статистической значимости различий между группами, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, p — уровень статистической значимости различий между группами.

Note: CHF — chronic heart failure; NYHA FC — functional class according to New York Heart Association; AH — arterial hypertension; LVH — left ventricular hypertrophy; IHD — ischemic heart disease; MI — myocardial infarction; ACVA — acute cerebrovascular accident; HRD — heart rhythm disorder; T2DM — type II diabetes mellitus; AF — atrial fibrillation; BMI — body mass index; CKD — chronic kidney disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; GI tract — gastrointestinal tract; p — significance level of differences between groups; ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin receptor blockers; SGLT-2 inhibitors — sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; DAPT — dual antiplatelet therapy; PPIs — proton pump inhibitors; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

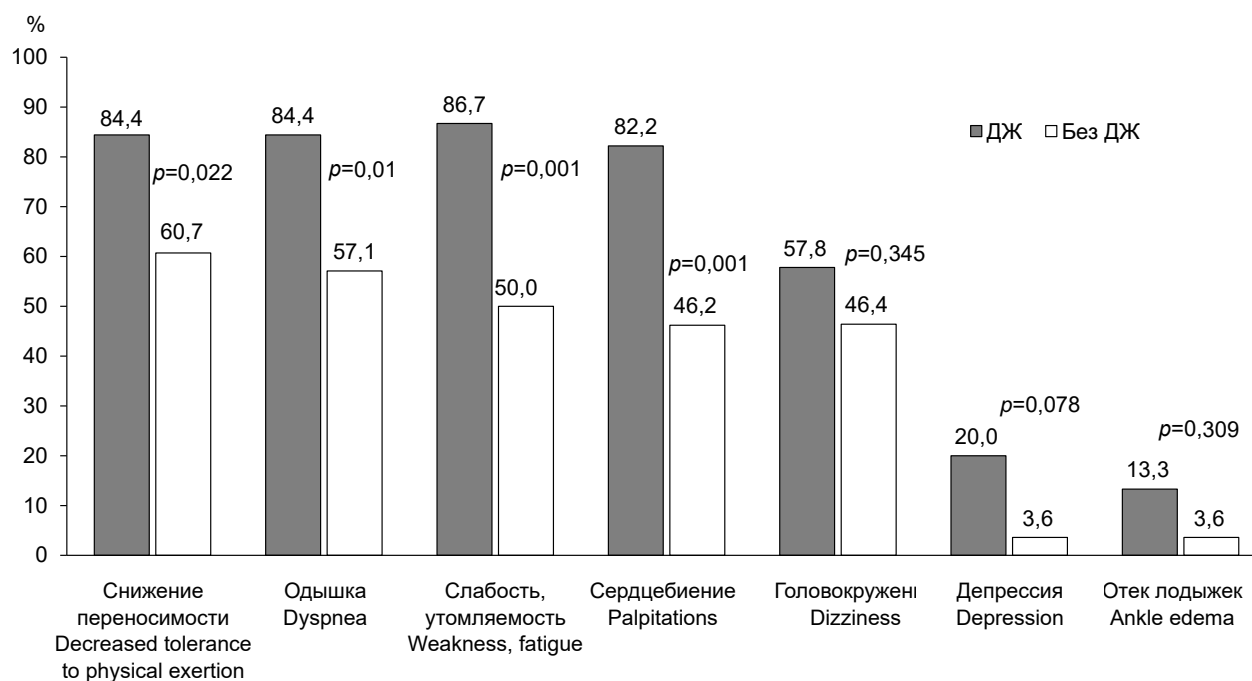


Рис. 2. Частота встречаемости симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита железа

Fig. 2. Frequency of heart failure symptoms in patients with HFrEF depending on the presence of iron deficiency (ID)

По данным опросника SF-36 было установлено, что в группе пациентов с ДЖ были значительно ниже показатели физической активности ($p < 0,001$) и жизненной активности ($p < 0,001$), а также показатели общего восприятия здоровья и психического здоровья ($p < 0,001$, рис. 4).

С целью оценки влияния ДЖ на исследуемые показатели был проведен дополнительный сравнительный анализ групп пациентов с ДЖ без анемии и без ДЖ. По результатам Миннесотского опросника также были установлены более высокие показатели в группе ДЖ — 34 (21,5; 41,5) балла по сравнению с 14 (10; 31,8) баллами в группе без ДЖ ($p = 0,032$), что свидетельствует

о более выраженном снижении качества жизни в данной группе пациентов. Однако по результатам ТШХ различия имели характер тенденции (в группе с ДЖ без анемии — 350 (313; 402) м и 400 (301,3; 402) м в группе без ДЖ, $p = 0,063$, рис. 5).

При анализе результатов опросника SF-36 также были выявлены различия как по физическому, так и по психическому компонентам здоровья. Наиболее выраженные различия с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$) были установлены по показателям физической активности, общему восприятию здоровья, жизненной активности и психическому здоровью (табл. 3).

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные показатели пациентов, Me (Q25; Q75)

Table 2. Laboratory and Instrumental Indicators of Patients, Me (Q25; Q75)

Признак Feature	ДЖ ID (n = 45)	Без ДЖ Without ID (n = 28)	p
Анализ крови: Blood Count			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	134 (125; 142,5)	146,5 (138,3; 151,5)	0,006
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /L	4,67 (4,35; 4,97)	4,78 (4,55; 5)	0,915
Лейкоцит, × 10 ⁹ /л Me Leukocytes, × 10 ⁹ /L	6,8 (5,4; 8,1)	6,32 (5,56; 7,2)	0,679
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /L	265 (206,8; 307,8)	214 (200; 249)	0,146
Железо сыворотки, мкмоль/л Me Serum Iron, μmol/L	14,9 (10; 19,2)	18,9 (15; 22,1)	0,195
ОЖЖС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	63,5 (58,9; 69,3)	59 (51,3; 62,8)	0,045
КНТЖ (%) TS(%)	25 (20; 32)	32,5 (26,3; 37,8)	0,031
Ферритин, мкг/л Ferritin, μg/L	35,2 (19,8; 52,6)	120,6 (103,2; 152,8)	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	268,1 (161,5; 370,5)	278,9 (206,2; 419,7)	0,882
Белок крови, г/л Blood Protein, g/L	71 (65; 73,9)	76,4 (72; 79,8)	0,006
Глюкоза крови натощак, ммоль/л Fasting Blood Glucose, mmol/L	5,8 (5,6; 6,2)	5,8 (5,5; 6,3)	0,971
Креатинин сыворотки, мкмоль/л Serum Creatinine, μmol/L	85 (71,9; 96,5)	86,5 (72,8; 107)	0,825
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	68 (64; 79,5)	74 (61,8; 82)	0,195
СРБ, мг/л CRP, mg/L	1,9 (1,4; 3,2)	2,4 (1,2; 3,4)	0,604
Сатурация O ₂ , % O ₂ Saturation	98 (97,5; 99)	98 (97; 98,8)	0,289
ВЭМ, Вт Peak Exercise Capacity/CST, W	40 (25; 50)	50 (25; 75)	0,087
Эхокардиографические данные: Echocardiographic Data:			
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	64 (63; 65)	64 (62; 64,8)	0,289
МЖП, мм IVS, mm	11 (10,1; 11,8)	10,5 (10; 11,5)	0,195
ЗСЛЖ, мм PWT, mm	10 (10; 10)	10 (9,5; 10,5)	0,666
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	90 (83; 103,5)	90 (83; 94)	0,971
КДО, мл EDD, mL	110 (95,8; 120,3)	105 (100; 114)	0,373
КСО, мл ESD, mL	39 (34,5; 43)	39 (35; 42,5)	0,684
КДР, мм EDR, mm	49 (46,3; 50)	48 (47; 50,3)	0,812
КСР, мм ESR, mm	32 (30,3; 33)	31,5 (30; 32)	0,739
ИО ЛП, мл/м ² LAP Volume Index, mL/m ²	38 (34,9; 46,2)	40,9 (34,8; 46,9)	0,415
Е, см/с E Wave Velocity, cm/s	85,5 (57,3; 108)	79 (64; 96)	0,415
А, см/с A Wave Velocity, cm/s	84 (65; 103)	74,5 (56,3; 94,8)	0,924
е', см/с e', cm/s	8 (6; 9)	8 (7; 8,9)	0,917
Е/е' E/e'	10,9 (9; 14,1)	10 (7,7; 14,1)	0,882

Примечание: ОЖЖС — общая железосвязывающая способность, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/А — соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнений желудочка, Е/е' — соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, p — уровень статистической значимости различий между группами.

Note: TIBC — Total Iron Binding Capacity, TS — Transferrin Saturation with Iron, NT-proBNP — N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide, eGFR — Estimated Glomerular Filtration Rate, CRP — C-reactive Protein, LVEF — Left Ventricular Ejection Fraction, IVS — Interventricular Septum, PWT — Posterior Wall Thickness, LVMI — Left Ventricular Mass Index, EDD — End-Diastolic Dimension, ESD — End-Systolic Dimension, EDR — End-Diastolic Radius, ESR — End-Systolic Radius, LAP — Left Atrial Pressure Index, E — peak velocity of early diastolic filling of the left ventricle, A — peak velocity of late diastolic filling of the left ventricle, E/A — ratio of peak velocities of early and late diastolic filling of the ventricle, E/e' — ratio of the peak velocity of early diastolic filling of the ventricle to the peak velocity of early diastolic motion of the mitral valve annulus, p — level of statistical significance of differences between groups.

Обсуждение

В последние годы мировое медицинское сообщество уделяет все больше внимания роли коморбидной патологии при ХСН, поскольку сопутствующие заболевания вносят существенный вклад в ухудшение прогноза и ка-

чества жизни пациентов. При этом негативное влияние ДЖ независимо от наличия ЖДА, как одного из наиболее распространенных коморбидных состояний, на клиническую картину, качество жизни и прогноз было показано в когорте пациентов с ХСНнФВ, что нашло отражение

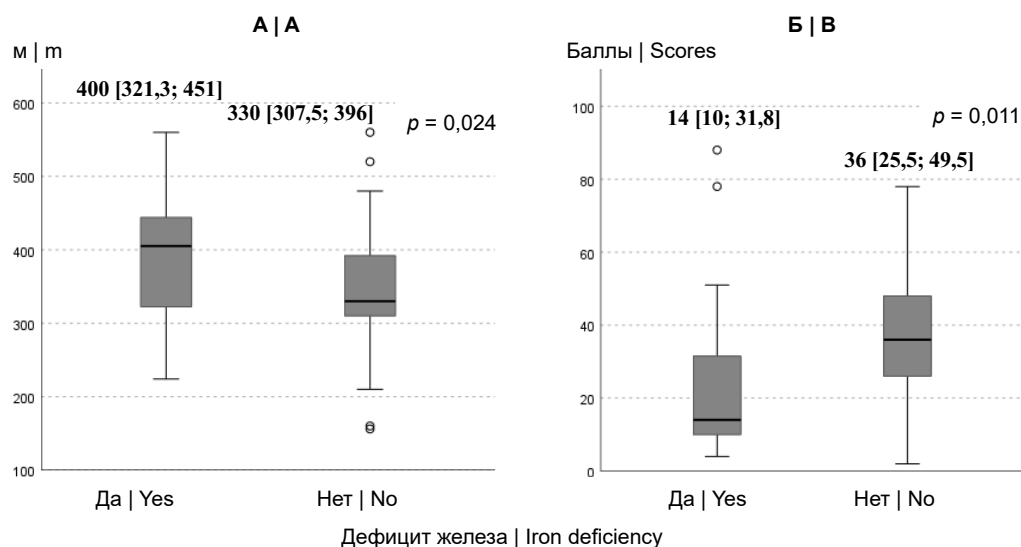


Рис. 3. Показатели ТШХ (А) и результатов анализа Миннесотского опросника (Б) у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия дефицита железа

Fig. 3. Indicators of NYHA class (A) and results of the Minnesota questionnaire analysis (B) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) depending on the presence of iron deficiency

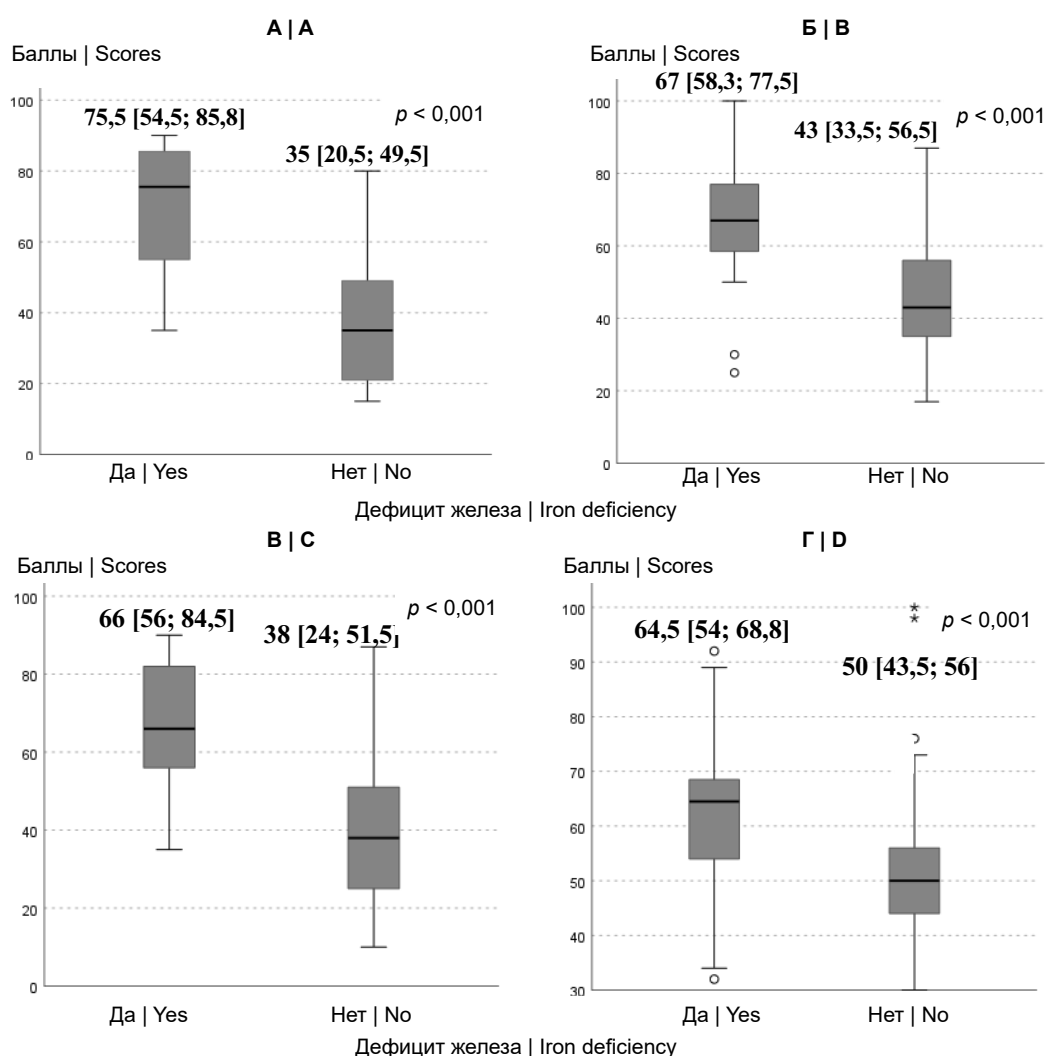


Рис. 4. Показатели анализа опросника SF-36 у пациентов с ХСН в зависимости от наличия дефицита железа:

A — показатели физической активности (PF), Б — показатели жизненной активности (VT), В — показатели общего восприятия здоровья (GH), Г — показатели психического здоровья (MH)

Fig. 4. Indicators of the SF-36 questionnaire analysis in patients with heart failure depending on the presence of iron deficiency:

A — indicators of physical functioning (PF), B — indicators of vitality (VT), C — indicators of general health perception (GH), D — indicators of mental health (MH)

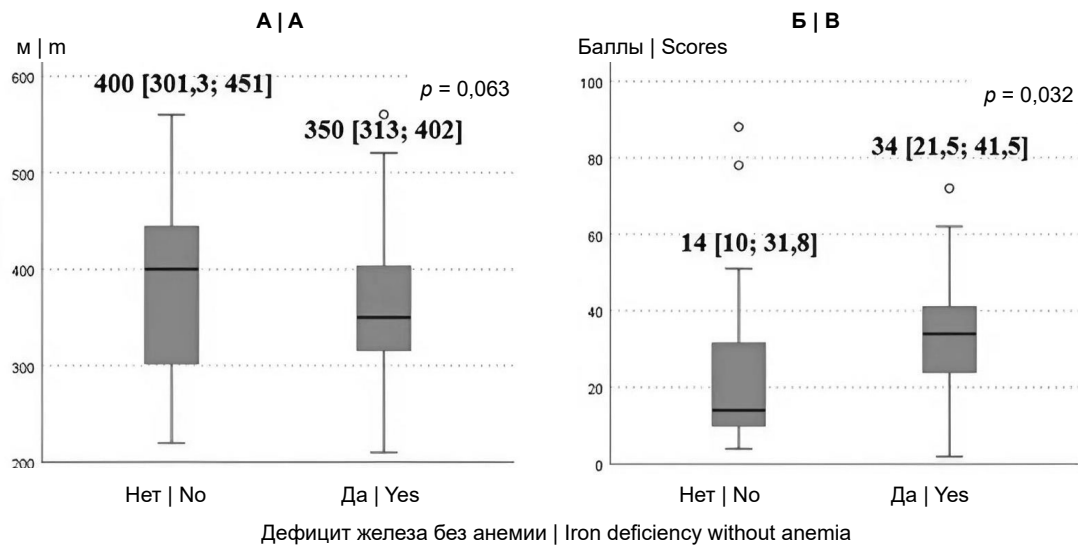


Рис. 5. Показатели ТШХ (А) и данных анализа Миннесотского опросника (Б) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия дефицита железа
Fig. 5. Indicators of NYHA class (A) and data from the Minnesota questionnaire analysis (B) in patients with heart failure depending on the presence of iron deficiency

в действующих клинических рекомендация по ХСН [13]. Вместе с тем роль анемии и ДЖ остается недостаточно изученной в отношении пациентов с ХСНсФВ. Несмотря на возросший интерес медицинского сообщества к данному вопросу в последние годы, который подтверждается увеличением количества публикаций в мировой научной литературе, исследований по данной проблеме недостаточно, а результаты их в ряде случаев носят неоднозначный характер [14]. Настоящее исследование посвящено изучению влияния ДЖ, в том числе без анемии, на клиническую картину, а также показатели переносимости физической нагрузки и качества жизни пациентов с ХСНсФВ. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности железодефицита в исследуемой когорте пациентов, которая значительно превышает таковую в группе больных с ХСНнФВ, что

согласуется с имеющимися на сегодняшний день данными литературы [6, 15, 16]. При анализе коморбидной патологии мы не получили различий между группами с ДЖ и без него по частоте встречаемости таких заболеваний как АГ, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, СД, ХБП, которые были установлены в других исследованиях [17]. Однако данное обстоятельство может быть связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование на данном этапе. Тем не менее мы получили статистически значимые различия по частоте встречаемости НРС, которые проявлялись чаще всего нежизнеугрожающими аритмиями, в частности наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, что в ряде случаев также может ухудшать качество жизни пациентов и оказывать негативное влияние на их функциональный статус. Согласно полученным

Таблица 3. Показатели качества жизни у обследованных больных по результатам опросника SF-36, Me [Q25; Q75]
Table 3. Quality of life indicators in examined patients based on the results of the SF-36 questionnaire, Me [Q25; Q75]

Показатель Indicator	ДЖ без анемии (n = 37) ID without anemia	Без ДЖ (n = 28) Without ID	p
Физический компонент здоровья Physical component of health			
Физическая активность, баллы Physical activity, points	40 [20,5; 50,5]	75,5 [54,5; 85,8]	< 0,001
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, баллы Role of physical problems in limiting daily activities, points	35 [20; 50]	57 [25,7; 80]	0,063
Физическая боль, баллы Physical pain, points	52 [31; 75]	67,5 [50,3; 77,5]	0,565
Общее восприятие здоровья, баллы General health perception, points	38 [18; 51,5]	66 [56; 84,5]	< 0,001
Психический компонент здоровья Mental component of health			
Жизненная активность, баллы Vitality, points	43 [32,5; 58]	67 [58,3; 77,5]	< 0,001
Социальная активность, баллы Social functioning, points	58 [41,5; 76]	67,5 [54,5; 87,4]	0,720
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, баллы Role of emotional problems in limiting daily activities, points	54 [42,5; 65]	57 [50; 79]	0,195
Психическое здоровье, баллы Mental health, points	45 [35; 56]	64,5 [54,5; 68,8]	< 0,001

данным, сниженные показатели обмена железа сопровождаются усилением таких перекрестных с ХСН симптомов и признаков, как одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, усталость, слабость, тахикардия, что приводит к значительному снижению качества жизни больных и снижает переносимость физических нагрузок [18].

Нельзя не отметить более частую встречаемость в группе ДЖ патологии ЖКТ, что может в некоторых случаях быть причиной сидеропении вследствие нарушения всасывания железа, а также скрытой кровопотери [19, 20]. Кроме того, мы обнаружили более низкие показатели белка сыворотки крови в группе пациентов с ДЖ, что представляет отдельный научный интерес и требует проведения последующего дополнительного анализа.

Выявляемость и, соответственно, своевременная коррекция ДЖ зависит от уровня его диагностики. При этом, если общий (клинический) анализ крови, рекомендованный в качестве рутинного метода исследования, проводится всем пациентам с ХСН, что повышает вероятность выявления анемии, то такие показатели обмена железа как ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом, характеризующие ДЖ, в том числе латентный, на практике зачастую оказываются недоступными и пациентам с ХСНсФВ выполняются лишь при сниженных показателях гемоглобина [13]. Вместе с тем данные нашего исследования показывают, что ДЖ независимо от наличия анемии может оказывать значительное влияние на показатели функционального статуса пациентов, снижая способность к переносимости физических нагрузок, что тесно связано с качеством жизни и подтверждается более низкими его показателями в группе пациентов с ДЖ. При этом наличие ДЖ оказывает негативное влияние не только на физический компонент качества жизни, но и на психическую составляющую данного параметра, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [9].

При этом важно отметить, что чаще всего железодефицит протекает в скрытой форме без развития ЖДА, что однако не уменьшает его значимости как одной из причин ухудшения физического и психического состояния здоровья пациентов. Полученные нами данные подчеркивают необходимость своевременного выявления ДЖ независимо от наличия анемии у пациентов с ХСНсФВ. Кроме этого, очевидна потребность в проведении клинических исследований, направленных на уточнение показателей и эффективных способов ферротерапии.

Заключение

Таким образом, ДЖ (с анемией и без нее) является частым сопутствующим состоянием у пациентов с ХСНсФВ, выявляется более чем у половины пациентов данной когорты. При этом ДЖ независимо от наличия анемии ассоциируется со снижением физической работоспособности, ухудшением качества жизни, связанным как с физическим компонентом здоровья, так и с психическим.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по поисковым научным исследованиям № 123051590130-9.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah S.J., Katz D.H., Selvaraj S., Burke M.A., Yancy C.W., Gheorghiade M. et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
- Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., Austin P.C., Fang J., Haouzi A., Gong Y., Liu P.P. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
- Arikawa T., Toyoda S., Haruyama A., Amano H., Inami S., Otani N. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(5):435–41. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.011
- Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A., Wehrens X.H., Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
- Lam C.S., Lyass A., Kraigher-Krainer E., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E. et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203
- Fukuta H., Hagiwara H., Kamiya T. Iron therapy in iron-deficiency patients with heart failure with preserved ejection fraction: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26919. DOI: 10.1097/MD.00000000000026919
- Мареев В.Ю., Беграббекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8. [Mareev V.Yu., Begrabbekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Prevalence of iron deficiency in patients with chronic heart failure in the Russian Federation. Data from an observational cross-sectional study. *Cardiology*. 2022;62(5):4–8. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
- Paterek A., Oknińska M., Chajduk E., Polkowska-Motrenko H., Mączewski M., Mackiewicz U. Systemic iron deficiency does not affect the cardiac iron content and progression of heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2021;159:16–27. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.06.005
- Beale A.L., Warren J.L., Roberts N., Meyer P., Townsend N.P., Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e001012. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001012
- Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Солдатенко М.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н. Обоснование и дизайн проспективного рандомизированного исследования влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с дефицитом железа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):57–64. [Tukish O.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Soldatenko M.V., Kondratyev M.Yu., Witt K.N. Rationale and design of a prospective randomized study of the effect of iron carboxymaltose on the quality of life and clinical picture of heart failure with preserved ejection fraction in patients with iron deficiency. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):57–64. (In Russian)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-57-64
- Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. 2021–2022–2023 (09.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Iron deficiency anemia. 2021–2022–2023 (09.09.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian)].
- World Health Organization. (2020) WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Jhala M.D., Lanjewar C., Pawar A., Shah H., Kumar D., Kerkar P. Parenteral iron therapy in patients with heart failure in a resource constrained setting in India — our experience. *J. Assoc. Physicians India*. 2021;69(10):11–12. PMID: 34781652
15. Bekfani T., Pellicori P., Morris D., Ebner N., Valentova M., Sandek A. et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin. Res. Cardiol.* 2019;108(2):203–211. DOI: 10.1007/s00392-018-1344-x
16. Cosentino E.R., Cicero AFG., Bentivenga C., Burchi M., Borghi C. Iron deficiency correction in heart failure patients with preserved ejection fraction: a case series study. *Arch. Med. Sci.* 2021;17(4):1137–1139. DOI: 10.5114/aoms/136068
17. Desai N., Olewinska E., Famulska A., Remuzat C., Francois C., Folkerts K. Heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A review of disease burden and remaining unmet medical needs within a new treatment landscape. *Heart Fail. Rev.* 2024;29(3):631–662. DOI: 10.1007/s10741-024-10385-y
18. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;3;145(18):e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
19. Bull-Henry K., Al-Kawas F.H. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am. Fam. Physician*. 2013;87(6):430–6. PMID: 23547576
20. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia. *Med. Clin. North. Am.* 2017;101(2):319–332. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.004. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28189173

Поступила 19.04.2024

Принята в печать 15.10.2024

Информация об авторах

Тукиш Ольга Викторовна — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 5050-0779, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>

Кузнецова Елена Андреевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 9308-7490, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>

Витт Карина Николаевна — младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 4108-0655, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>

Кондратьев Михаил Юрьевич — младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт

кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 8184-7040, <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>

Солдатенко Михаил Владимирович — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 2880-3804, <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>

Огуркова Оксана Николаевна — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 2522-4965, <https://orcid.org/0000-0001-8397-0296>

Гарганеева Алла Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, SPIN-код: 6774-7931, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Information about the authors

Olga V. Tukish — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>; Scopus Author ID: 57189014305; Researcher ID: HLX-1673-2023, SPIN: 5050-0779

Elena A. Kuzheleva — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>; Researcher ID: L-7264-2016; Scopus Author ID: 57195772458, SPIN: 9308-7490,

Karina N. Vitt — a junior researcher at the Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; SPIN: 4108-0655; <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>

Mikhail Yu. Kondratiev — Junior Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>

Michail V. Soldatenko — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of the Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; SPIN: 2880-3804; <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>

Oksana N. Ogurkova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; SPIN: 2522-4965; <https://orcid.org/0000-0001-8397-0296>

Alla A. Garganeeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>; Scopus Author ID: 6603524722; Researcher ID: L-8200-2016, SPIN: 6774-7931, AuthorID: 295200

Сахин В.Т.¹, Крюков Е.В.², Казаков С.П.^{3,5}, Сотников А.В.², Гордиенко А.В.², Жирков И.И.², Рыбина О.В.⁴, Гуляев Н.И.^{1,6}, Рукавицын О.А.³

ГЕПЦИДИН И РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР ТРАНСФЕРРИНА: ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

⁴ЧУЗ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД-Медицина», Москва, Россия

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Москва, Россия

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, Москва, Россия

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) у больных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — частое осложнение, снижающее качество жизни и ухудшающее прогноз. Актуальным остается исследование гепцидина и растворимого рецептора трансферрина (sTfR) в патогенезе и диагностике АХЗ. **Цель исследования:** у больных ВИЧ-инфекцией сравнить секрецию гепцидина и sTfR при развитии АХЗ, железодефицитной анемии (ЖДА) и их сочетании. Оценить их влияние на эритроциты и гемоглобин и определить диагностическую значимость в отношении дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. **Материал и методы.** Обследованы 125 больных ВИЧ, которые на основании критериев Van Santen and Worwood разделены на группы АХЗ, АХЗ/ЖДА, ЖДА и контрольную группу без анемии. Пациенты во всех группах сопоставимы по возрасту и полу. **Результаты.** По результатам сравнительного анализа в группе ЖДА установлена минимальная концентрация гепцидина и максимальная sTfR. В группе АХЗ концентрация sTfR не отличалась от контрольной группы, концентрация гепцидина меньше, чем в контрольной группе. В группе АХЗ для гепцидина и sTfR установлена умеренная взаимосвязь с эритроцитами и гемоглобином. Установлена их низкая диагностическая значимость для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. **Заключение.** Установлено небольшое значение гепцидина и sTfR в развитии АХЗ у больных ВИЧ и их низкая диагностическая значимость для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, которая значимо меньше, чем у ферритина. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний; гемоглобин; гепцидин; растворимый рецептор трансферрина; ферритин; вирус иммунодефицита человека, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Жирков И.И., Рыбина О.В., Гуляев Н.И., Рукавицын О.А. Гепцидин и растворимый рецептор трансферрина: значение в патогенезе и диагностике анемии хронических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):120–128.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-120-128>

Для корреспонденции: Сахин Валерий Тимофеевич — e-mail: sahinv@yandex.ru

Valery T. Sakhin¹, Evgeniy V. Kryukov², Sergey P. Kazakov³, Alexey V. Sotnikov², Alexander V. Gordienko², Igor I. Zhirkov², Olga V. Rybina⁴, Nikolay I. Gulyaev^{1,6}, Oleg A. Rukavitsyn³

HEPCIDIN AND THE SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR: SIGNIFICANCE IN THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN PATIENTS WITH HIV INFECTIONS

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

²Military medical academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

³Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁴Central Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Moscow, Russia

⁵Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Anemia of chronic disease (ACD) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) is a common complication that reduces quality of life and worsens prognosis. The study of hepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR) in the pathogenesis and diagnosis of ACD remains relevant. **The aim** of the study was to compare the secretion of hepcidin and sTfR in patients with HIV infection who developed ACD, iron deficiency anemia (IDA), and their combination. We assessed their impact on erythrocytes and hemoglobin and determined their diagnostic significance in the differential diagnosis of ACD and IDA. **Material and methods.** A total of 125 HIV-infected patients were examined, who were divided into ACD, ACD/IDA, IDA, and a control group without anemia based on the criteria of Van Santen and Worwood. Patients in all groups were comparable in age and sex. **Results.** Comparative analysis showed that in the IDA group, the concentration of hepcidin was minimal and sTfR was maximal. In the ACD group, the concentration of sTfR did not differ from the control group, while the concentration of hepcidin was lower than that in the control group. In the ACD group, a moderate correlation was found between hepcidin, sTfR, erythrocytes, and hemoglobin. Their diagnostic significance for the differential diagnosis of ACD and IDA was found

to be low. **Conclusion.** The study established a minor role for hepcidin and sTfR in the development of ACD in HIV patients and their low diagnostic significance for the differential diagnosis of ACD and IDA, which is significantly lower than that of ferritin. Further research into the pathogenesis of ACD in HIV-infected patients is needed.

Key words: anemia of chronic disease; hemoglobin; hepcidin; soluble transferrin receptor; ferritin; human immunodeficiency virus; differential diagnosis.

For citation: Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Zhirkov I.I., Rybina O.V., Gulyaev N.I., Rukavitsyn O.A. Hepcidin and the soluble transferrin receptor: significance in the pathogenesis and diagnosis of anemia of chronic diseases in patients with HIV infections. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):120–128.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-120-128>

For correspondence: Valery T. Sakhin — e-mail: sahinv@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.04.2024
Accepted 21.05.2024

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) в настоящее время широко распространен в человеческой популяции. По некоторым оценкам по состоянию на 2019 г. до 38 млн человек в мире инфицированы ВИЧ [1]. Течение ВИЧ-инфекции на различных этапах характеризуется осложнением со стороны практически всех органов и систем, среди которых одно из наиболее частых — анемия. По данным ряда исследователей, анемия может развиваться у 95% больных с ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ), и у 50% пациентов, получающих АРВТ [2]. Актуальность исследования анемии у больных ВИЧ-инфекцией определяется ее влиянием на течение основного заболевания, а также увеличением частоты неблагоприятных событий, в частности тяжелых форм инфекции и летальных исходов [2, 3]. У этой категории больных может развиваться несколько типов анемий, среди которых наиболее часто (50–65%) развивается анемия хронических заболеваний (АХЗ), а второе место с частотой 20–40% занимает железодефицитная анемия (ЖДА) [2, 4, 5]. АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в отличие от ЖДА имеет сложный, многокомпонентный патогенез, в котором принимают участие такие механизмы, как изменения обмена железа, нарушения регуляторных механизмов эритропоэза, уменьшение синтеза и/или биологической активности эндогенного эритропоэтина [4]. Отличия в генезе АХЗ и ЖДА обуславливают разницу в подходах к их коррекции. В связи с этим сохраняется высокая актуальность поиска лабораторных маркеров, которые позволят с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциальную диагностику двух типов анемий.

В последнее время все большее число исследований АХЗ посвящено изучению белков, участвующих в регуляции обмена железа и его переносе. К таким белкам относятся гепцидин и растворимый рецептор трансферрина (sTfR). Увеличивается число работ, в которых исследуется значение двух этих белков в патогенезе и диагностике АХЗ. Гепцидин считается ключевым регулятором обмена и распределения железа в норме и при патологии. Его главная функция — связывание и блокирование ферропортина, единственного известного белка переносчика железа из клетки во внеклеточное пространство [6]. Подобное взаимодействие приводит к накопле-

нию железа в клетке, невозможности его высвобождения в плазму, блокированию всасывания железа в двенадцатиперстной кишке с развитием функционального дефицита железа [6].

Хотя точная биологическая функция sTfR не установлена, показана взаимосвязь между ним и синтезом мембранного рецептора трансферрина, что отражает потребность клеток в железе [7]. Спорным и нерешенным остается механизм влияния воспаления на концентрацию sTfR [6].

Несмотря на достигнутые успехи, число работ, в которых исследовалось значение гепцидина и sTfR в патогенезе и диагностике АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, достаточно ограничено, а результаты противоречивы. Это отражает высокую актуальность дальнейших исследований в этом направлении, в том числе и с целью оптимизации лечения АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией методами таргетной терапии.

Цель исследования: сравнить у больных ВИЧ-инфекцией секрецию гепцидина и растворимого рецептора трансферрина при развитии АХЗ, ЖДА и сочетания двух типов анемий. Оценить влияние этих белков на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина. Определить диагностическую значимость гепцидина и растворимого рецептора трансферрина для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА и сравнить ее с другими показателями обмена железа и С-реактивным белком.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты с ВИЧ-инфекцией, госпитализированные в отделение для лечения больных с ВИЧ-инфекцией инфекционного центра ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России и проходившие обследование и лечение на базе СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» с 2017 по 2021 г. В исследование включены 101 пациент с анемией (55 мужчин, 46 женщин, $39,4 \pm 9,6$ года), и 24 пациента без анемии составили контрольную группу (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст $37,6 \pm 7,37$ года).

Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами ВОЗ (у мужчин число эритроцитов $< 4,0$ млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, у женщин число эритроцитов $< 3,8$ млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л) [8].

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией и анемией разделены на три группы сравнения в зависимости от ведущего патогенетического фактора ее развития: 1-я группа — АХЗ (36 пациентов, 19 мужчин, 17 женщин, средний возраст $41,7 \pm 11,8$ года), 2-я группа — сочетание у одного пациента АХЗ и ЖДА (30 пациентов, 18 мужчин, 12 женщин, средний возраст $41,2 \pm 10$ года), 3-я группа — ЖДА (35 пациентов, 16 мужчин, 24 женщины, средний возраст $35,4 \pm 7,1$ года).

Разделение на группы больных с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen and Worwood [9, 10]:

- диагноз АХЗ устанавливался при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТ) $> 16\%$, уровне ферритина ≥ 100 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л;
- диагноз ЖДА устанавливался при коэффициенте насыщения трансферрином (КНТ) $< 16\%$, уровне ферритина < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л;
- диагноз АХЗ/ЖДА устанавливался при КНТ $< 16\%$, уровне ферритина < 100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л.

Число пациентов, их возраст в каждой группе, соотношение по полу, стадии заболевания, проводимому лечению и выраженности иммунодефицита представлены в табл. 1.

Группы с анемией и без анемии сопоставимы по возрасту и полу, по соотношению получавших и не полу-

чавших АРВТ. У пациентов с анемией преимущественно диагностировалась 4-я стадия ВИЧ-инфекции, тогда как у пациентов без анемии — 3-я стадия. Также у пациентов с анемией выявили большую распространенность иммунодефицита ($CD4 < 200$ клеток). В исследование не включали пациентов с туберкулезом легких. Он исключался на основании физикального обследования и результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России от 2020 г. [11]. Скрининговая диагностика осуществлялась с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ компании АО «Вектор Бест» (Россия). Референсная диагностика методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab компании BIO-RAD (Франция) и тест-систем группы компаний Алкор Био «ВичИФА-HIV-Ag/Ab» и ООО «Компания Алкор Био» (Россия) и ЗАО «ЭКОлаб» АГАТ-ВИЧ-1,2 (Россия). Экспертная диагностика — методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы компании «Вектор Бест» ЛЮО-Блот ВИЧ-1,2 БЕСТ (Россия), при помощи подтверждения специфичности в реакции иммунного блоттинга и тест-системы ВИЧ-1 р24-антиген-ИФА-БЕСТ АО «Вектор Бест» (Россия). Иммуноферментный анализ выполнялся на ком-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов, n (%)

Table 1. Characteristics of the examined patients, n (%)

Показатель Indicator	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	3-я группа 3rd group	4-я группа 4th group
	АХЗ ACD	АХЗ/ЖДА ACD/IDA	ЖДА IDA	КГ Control group
Число больных Number of patients	36 (28,8)	30 (24)	35 (28)	24 (19,2)
Соотношение мужчин и женщин Male to female ratio	19/17	18/12	18/17	14/10
Возраст, годы Age, years (M $\pm$ m)	41,7 $\pm$ 11,8	41,2 $\pm$ 10	35,4 $\pm$ 7,1	37,6 $\pm$ 7,37
Стадия заболевания Stage of disease				
2Б 2В	3 (8,3)	-	-	3 (12,5)
3 3	-	3 (10)	9 (25,7)	18 (75)
4А 4А	21 (58,3)	21 (70)	21 (59)	3 (12,5)
4Б 4В	-	6 (20)	5 (14,2)	-
4В 4В	12 (33,6)	-	-	-
Проводимое лечение Ongoing treatment:				
- ВИЧ впервые выявлен HIV has been detected for the first time	3 (8,3)	-	-	2 (8,3)
- АРВТ не проводилась ARVT was not performed	12 (33,3)	12 (40)	13 (44)	9 (37,5)
- АРВТ проводилась ARVT was performed	21 (58,3)	18 (60)	17 (56)	13 (54)
CD4+, кл. в 1 мкл, всего CD4+ cells in 1 μ l, total, (M, LQ–UQ)	37,2 [6–61]	295,8 [51–491]	406,5 [176–542]	608 [369–836]
CD4+ > 500 кл. в 1 мкл CD4+ > 500 cells in 1 μ l	-	7 (17,5)	9 (30)	15 (62,5)
CD4+ 350–499 кл. в 1 мкл CD4+ 350–499 cells in 1 μ l	-	7 (17,5)	10 (33)	3 (12,5)
CD4+ 200–349 кл. в 1 мкл CD4+ 200–349 cells in 1 μ l	-	4 (10)	3 (10)	5 (20,8)
CD4+ < 200 кл. в 1 мкл CD4+ < 200 cells in 1 μ l	36 (100)	22 (55)	8 (27)	1 (4,2)

Примечание: АРВТ — антиретровирусная терапия, АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железодефицитная анемия, М — медиана, m — стандартная ошибка среднего, LQ–UQ — межквартильный интервал.

Note: ARVT — antiretroviral therapy, ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron deficiency anemia, M — median, the standard error of the average, LQ–UQ — interquartile interval.

плекте оборудования для проведения ИФА, в том числе Фотометр ВБ-55 «Реал Р», «Вектор Бест-Балтика» (Россия). Иммунодефицит оценивали по числу CD4-лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуориметрия) с помощью проточного цитофлуориметра FC-500 от Beckman Coulter (США). Использованы реагенты для проведения проточной цитофлуориметрии: моноклональные антитела CD8-FITC/CD4-PE/CD3-ECD IOTest 3 от Beckman Coulter (США) и моноклональные антитела CD45-PC7 IOTest 3 от Beckman Coulter (США).

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали стадию заболевания (на основании Российской клинической классификации), число CD4-лимфоцитов в крови, наличие или отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ) [11].

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референсные значения (р.зн.) составляли: для MCV (mean corpuscular volume — средний объем эритроцита) — 80–100 фл, для MCH (mean corpuscular hemoglobin — среднее содержание гемоглобина в эритроците) — 27–31 пг, для MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците) — 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для НСТ (гематокрит) — для мужчин 44–48%, для женщин 36–42%.

Определение уровня сывороточного железа (р.зн. 8–32 мкмоль/л) (далее — железа), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС, р.зн. 44–76 мкмоль/л), ферритина (р.зн. 20–250 мкг/л), высокочувствительного С-реактивного протеина (СРБ, р.зн. 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480, (производитель Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией. КНТ (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС (р.зн. 20–50%).

Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре Charity (Пробанаучприбор, Россия). Концентрация растворимого рецептора трансферрина (Soluble Transferrin Receptor — sTfR) определялась на анализаторе ACCESS (Beckman Coulter, США). Все измерения выполнены согласно официальной инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M), межквартильный интервал ($LQ-UQ$), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$.

С целью оценки диагностической значимости лабораторных параметров для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной

анемии использован ROC-анализ с расчетом показателя AUC (Area Under Curve — площадь под кривой), чувствительности и специфичности. Значение $AUC < 0,7$ свидетельствовало о низкой диагностической точности параметра, $AUC 0,7–0,9$ отражало умеренную диагностическую точность параметра, $AUC > 0,9$ — высокую диагностическую точность. У показателей с высоким значением AUC после проведения ROC-анализа выполнялся расчет точки отсечения (cut-off), в которой они обладали наибольшими показателями чувствительности и специфичности для диагностики АХЗ, и железодефицитной анемии ЖДА [12]. Анализ полученных данных проводили с учетом рекомендаций по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований [12].

Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10 и SPSS Statistics 21.

Результаты

Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией между собой, а также с контрольной группой представлены в табл. 2.

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие значения эритроцитов, гемоглобина и НСТ ($p < 0,05$). Также у пациентов с АХЗ число эритроцитов значимо меньше в сравнении с пациентами из группы ЖДА, что отражает более выраженное подавление эритропоэза в этой группе больных. В группе АХЗ, АХЗ/ЖДА и контроля не выявлено межгрупповых различий в значениях MCV, MCH. В группе ЖДА значения MCV, MCH значимо ниже в сравнении с остальными группами. Для MCHC не выявлено межгрупповых различий ($p > 0,05$).

Также в каждой группе больных исследовались показатели обмена железа и С-реактивного белка. Результаты описательной статистики и сравнительного анализа представлены в табл. 3.

В трех группах пациентов с анемией концентрация железа и ОЖСС не имели различий между собой ($p > 0,05$) и оказались ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У пациентов с АХЗ выявлена наибольшая концентрация ферритина и СРБ в сравнении с пациентами трех остальных групп ($p < 0,05$). В группе ЖДА концентрация СРБ и ферритина значимо ниже, чем в остальных группах, тогда как у пациентов с АХЗ/ЖДА значения этих показателей не отличались от контрольной группы. Наименьшие в сравнении с остальными группами значения КНТ найдены в группе ЖДА ($p < 0,05$). У пациентов с АХЗ/ЖДА значение КНТ значимо ниже в сравнении с группой пациентов с АХЗ и контрольной группой и не отличалось от значений этого показателя в группе ЖДА. У пациентов с АХЗ значение КНТ не отличалось от контрольной группы и значимо выше в сравнении с пациентами с АХЗ/ЖДА и ЖДА.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией и контрольной группой [M, LQ-UQ; p — уровень достоверности]**Table 2. Comparative analysis of indicators of clinical blood analysis in patients of three groups with anemia with the control group [M (LQ – UQ); p — significance level]**

Показатель/ Indicator	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	3-я группа 3rd group	4-я группа 4th group	p
	АХЗ ACD	АХЗ/ЖДА ACD/IDA	ЖДА IDA	КГ Control group	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{l}$	5,1 (3,4–6,9)	4,8 (3,6–5,4)	4,7 (3,2–5,9)	6,9 (5,8–7,7)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $10^{12}/\text{l}$	3,3 (2,7–3,8)	3,7 (3,5–4,1)	3,8 (3,7–4,1)	5(4,5–5,5)	$p_1 = 0,000002$ $p_2 = 0,000002$ $p_3 = 0,000007$
Гемоглобин, г/л HGB, g/l	103,8 (91–117)	105,6 (103–113)	102 (98–110)	151,3 (138–160)	$p_1 = 0,000002$ $p_2 = 0,000003$ $p_3 = 0,000002$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Platelets, $10^9/\text{l}$	213 (146–191)	198,8 (154–254)	179 (123–233)	276,9 (206–321)	$p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,001$
НСТ, %	29,7 (27–32,1)	30,2 (28,4–32,2)	29,7 (27–31,4)	44,5 (40–46,9)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,001$
MCV, fl	89,5 (82,3–92,3)	83,7 (78,2–86,8)	77,4 (71,7–83,4)	89,2 (86–91,5)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,007$
MCH, pg	31,2 (29,3–33,1)	29,1 (26,2–30,1)	26,3 (24,7–29,2)	30,3 (29–31,6)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,009$
MCHC, g/l	351,4 (336–367)	347,8 (329–362)	339,9 (329–358)	340 (331–349)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примечание: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железодефицитная анемия, НСТ — гематокрит, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, M — медиана, LQ-UQ — межквартильный интервал, $p_{1,2,3}$ — уровень достоверности различий показателей между группой контроля и 1, 2, 3 группами соответственно.

Note: ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron-deficiency anemia, НСТ — hematocrit, MCV — mean corpuscular volume, MCH — mean corpuscular hemoglobin, MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration), M — median, LQ-UQ — interquartile interval, $p_{1,2,3}$ — the level of reliability of differences in indicators between the control group and 1, 2, 3 groups respectively.

Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина и растворимого рецептора трансферрина у пациентов трех групп с анемией и контрольной группой представлены в табл. 4.

Минимальная концентрация гепцидина выявлена в группе пациентов с ЖДА. В этой группе концентрация данного параметра значимо ниже в сравнении с пациентами из групп АХЗ, АХЗ/ЖДА и группой контроля. В группе пациентов с АХЗ концентрация гепцидина ниже в сравнении с контрольной группой и группой АХЗ/ЖДА, и больше в сравнении с пациентами из группы ЖДА ($p < 0,05$). Между группой пациентов с АХЗ/ЖДА и контрольной группой различий в концентрации гепцидина не выявлено.

В группе пациентов с ЖДА концентрация sTfR больше в сравнении с пациентами остальных групп ($p < 0,05$). Между пациентами из групп АХЗ, АХЗ/ЖДА и контрольной группой не выявлено межгрупповых различий в отношении концентрации sTfR.

С целью оценки влияния гепцидина и sTfR на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина выполнялся корреляционный анализ. Результаты анализа представлены в табл. 5.

По результатам проведенного корреляционного анализа в группах пациентов с АХЗ и АХЗ/ЖДА не выявлено заметных и сильных взаимосвязей между гепцидином и числом эритроцитов, концентрацией гемоглобина. В группе пациентов с ЖДА выявлены наибольшие коэффициенты корреляции между гепцидином, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина. В группе пациентов с АХЗ для гепцидина показана умеренная отрицательная корреляция с числом эритроцитов ($r = -0,4$) и умеренная положительная корреляция с концентрацией гемоглобина ($r = 0,4$). В группе АХЗ/ЖДА для гепцидина установлена умеренная отрицательная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r = -0,32$) и слабая взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r = 0,24$).

По результатам корреляционного анализа во всех группах пациентов с анемией выявлена заметная отрицательная взаимосвязь между sTfR и числом эритроцитов и между sTfR и концентрацией гемоглобина.

Для оценки возможности использования гепцидина и sTfR в качестве маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между АХЗ и ЖДА у больных ВИЧ-инфекцией, использован ROC-анализ

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ у пациентов трех групп с анемией и контрольной группой больных без анемии, [М, LQ–UQ; p]

Table 3. The results of measuring iron, CRP in patients of three groups with anemia with a control group of patients without anemia, [M(LQ–UQ); p]

Показатель Indicator	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	3-я группа 3rd group	4-я группа 4th group	p
	АХЗ ACD	АХЗ/ЖДА ACD/IDA	ЖДА IDA	КГ Control group	
Железо, мкмоль/л Iron, μmol/l	6,5 (3,2–8,5)	5,1 (3,6–6,8)	4,5 (2,6–6,0)	21,3 (15,0–27,3)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,001$
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/l	35,4 (27,0–42,5)	44,9 (34–61)	46,4 (36–56)	65,3 (56,9–74,0)	$p_1 = 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,04$
КНТ, % TSI, %	16,9 (10,2–23,1)	13,2 (9,8–14,0)	11,1 (4,7–13,7)	17,2 (10,1–21,1)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,006$ $p_3 = 0,003$
Ферритин, мкг/л Ferritin, μg/l	638,7 (326–861)	156,2 (123–235)	29 (4,2–38,9)	134,2 (66,0–157,5)	$p_1 = 0,0005$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,0003$
СРБ, мг/л CRP, mg/l	54,5 (4,8–103,3)	5,9 (0,5–8,2)	2,9 (0,4–1,6)	4,2 (3,0–5,4)	$p_1 = 0,0001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,01$

Примечание: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железодефицитная анемия, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СРБ — С-реактивный белок, М — медиана, LQ–UQ — межквартильный интервал, $p_{1,2,3}$ — уровень достоверности различий показателей между группой контроля и 1, 2, 3 группами соответственно.

Note: ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron-deficiency anemia, TIBC — total iron binding capacity, TSI — transferrin saturation index, CRP — C reactive protein, M — median, LQ–UQ — interquartile interval, $p_{1,2,3}$ — the level of reliability of differences in indicators between the control group and 1, 2, 3 groups respectively.

Таблица 4. Сравнительный анализ концентраций гепцидина и растворимого рецептора трансферрина у пациентов трех групп с анемией и контрольной группой больных без анемии, [М, LQ–UQ; p]

Table 4. Comparative analysis of concentrations of hepcidin and soluble transferrin receptor in patients of three groups with anemia and a control group, [M(LQ–UQ); p]

Показатель Indicator	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	3-я группа 3rd group	4-я группа 4th group	p
	АХЗ ACD	АХЗ/ЖДА ACD/IDA	ЖДА IDA	КГ Control group	
Гепцидин, нг/мл Hepcidin, ng/ml	22,2 (20,8–22,5)	25,1 (23,4–28,1)	11,4 (1,7–20,8)	24,3 (24,3–29,1)	$p_1 = 0,003$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,006$
рРтФ, нмоль/л sTfR, nmol/l	2,4 (1,8–3,5)	3,5 (2,6–4)	5,34 (3,3–6,27)	3 (2,6–3,1)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,006$

Примечание: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железодефицитная анемия, рРтФ — растворимый рецептор трансферрина, КГ — контрольная группа, М — медиана, LQ–UQ — межквартильный интервал, $p_{1,2,3}$ — уровень достоверности различий показателей между группой контроля и 1, 2, 3 группами соответственно.

Note: ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron-deficiency anemia, sTfR — soluble transferrin receptor, M — median, LQ–UQ — interquartile interval, $p_{1,2,3}$ — the level of reliability of differences in indicators between the control group and 1, 2, 3 groups respectively.

с расчетом показателя AUC, а также чувствительности, специфичности и доверительного интервала. Результаты анализа представлены в табл. 6.

По результатам ROC-анализа установлено, что ферритин обладает наибольшей диагностической значимостью (0,83), чувствительностью (87,1%) и специфичностью (92,1%) для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Чуть меньшей диагностической значимостью в отношении дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА обладает СРБ. Для sTfR, гепцидина

получены значения AUC менее 0,7, что свидетельствует об их низкой диагностической значимости, чувствительности, специфичности для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА.

По результатам определения точек отсечения (cut-off) для ферритина рассчитаны его значения, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью для проведения дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии. Концентрация ферритина более 300 мкг/л свидетель-

Таблица 5. Корреляционный анализ между концентрациями гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина (r — коэффициент корреляции Спирмена)**Table 5. Correlation analysis between concentrations of hepcidin, soluble transferrin receptor, red blood cell count and hemoglobin concentration (r — Spearman correlation coefficient)**

Показатель/Indicator	Эритроциты, $10^{12}/л$ Erythrocytes, $10^{12}/l$	Гемоглобин, г/л HGB, g/l
Пациенты с АХЗ / Patients with ACD		
Гепцидин, нг/мл / Hepcidin, ng/ml	-0,4	0,4
рРтФ, нмоль/л / sTfR, nmol/l	-0,5	-0,54
Пациенты с АХЗ/ЖДА / Patients with ACD/IDA		
Гепцидин, нг/мл / Hepcidin, ng/ml	-0,32	0,24
рРтФ, нмоль/л / sTfR, nmol/l	-0,51	-0,58
Пациенты с ЖДА / Patients with IDA		
Гепцидин, нг/мл / Hepcidin, ng/ml	-0,55	-0,63
рРтФ, нмоль/л / sTfR, nmol/l	-0,53	-0,62

Примечание: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железодефицитная анемия, рРтФ — растворимый рецептор трансферрина, все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron-deficiency anemia, sTfR — soluble transferrin receptor, all the above correlation coefficients are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 6. Результаты ROC-анализа для некоторых параметров обмена железа, СРБ, гепцидина и sTfR**Table 6. ROC analysis results for some parameters of iron metabolism, CRP, hepcidin and sTfR**

Показатель Indicator	AUC	Стандартная ошибка The standard error	Асимптомат. значения Asymptomatic values	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	95% ДИ 95% CI	
						Нижняя граница Lower bound	Верхняя граница Upper bound
Ферритин Ferritin	0,83	0,081	0,02	87,1	92,1	0,687	1,000
Гепцидин Hepcidin	0,563	0,147	0,665	76,4	52,3	0,274	0,851
рРтФ sTfR	0,653	0,136	0,290	66,6	62,5	0,290	0,919
СРБ CRP	0,795	0,123	0,032	86	91	0,554	1,000

Примечание: рРтФ — растворимый рецептор трансферрина, СРБ — С-реактивный протеин, AUC — area under curve (площадь под кривой), ДИ — доверительный интервал.

Note: sTfR — soluble transferrin receptor, CRP — C reactive protein, AUC — area under curve, CI — confidence interval.

ствует о развитии АХЗ, а концентрация менее 38 мкг/л — о развитии ЖДА.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией и анемическим синдромом установлена широкая распространенность АХЗ как в изолированной форме (35,6%), так и в сочетании с ЖДА (29,7%), суммарно затрагивая 65,3% больных. Это согласуется с результатами некоторых ранее выполненных исследований [6].

По результатам сравнительного анализа СРБ и ферритина выявлены их повышенные концентрации у пациентов с АХЗ в сравнении с остальными группами, что свидетельствует о более высокой активности воспаления при развитии этой анемии и соответствует результатам некоторых ранее выполненных исследований [13].

В ходе сравнительного анализа для пациентов с ЖДА показана минимальная концентрация гепцидина в сравнении с остальными группами больных. Полученный результат соответствует современным представлениям и результатам исследований гепцидина у пациентов

с ЖДА при различных патологических состояниях [6]. Также не установлено различий в концентрациях гепцидина у пациентов с АХЗ и группой контроля. Схожие данные получены в работе А. Frosch и соавт. 2018 г. и работе М. Huibers и соавт. в 2020 г. Полученные результаты свидетельствуют или о подавлении секреции гепцидина, или о его невысоком значении в развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [5, 14]. По результатам корреляционного анализа у пациентов в группе АХЗ установлено умеренное влияние гепцидина на число эритроцитов ($r = -0,4$) и концентрацию гемоглобина ($r = 0,4$). Отсутствие различий в концентрации гепцидина между пациентами из группы АХЗ и контрольной группы и полученные коэффициенты корреляции отражают слабое влияние гепцидина на эритропоэз и синтез гемоглобина и свидетельствуют о наличии других, более значимых факторов, приводящих к развитию АХЗ в этой группе больных. К таким факторам могут относиться провоспалительные цитокины, а также нарушение секреции или биологической активности эритропоэтина [4, 6].

По результатам сравнительного анализа также не выявлено различий в концентрации sTfR у пациентов

с АХЗ, АХЗ/ЖДА и контрольной группой. При этом у пациентов с ЖДА концентрация sTfR больше в сравнении с остальными группами. Увеличение концентрации sTfR у пациентов с ЖДА в сочетании с его нормальной концентрацией у пациентов с АХЗ свидетельствует об активации его синтеза вследствие абсолютного дефицита железа, но не активации воспаления. По результатам корреляционного анализа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и АХЗ установлена заметная взаимосвязь между sTfR и числом эритроцитов ($r = -0,5$) и концентрацией гемоглобина ($r = -0,54$). У пациентов с ЖДА в отношении sTfR также показана заметная и более выраженная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r = -0,53$) и концентрацией гемоглобина ($r = -0,62$). Результаты сравнительного и корреляционного анализа свидетельствуют о более выраженном синтезе sTfR и большей его взаимосвязи с эритроцитами и гемоглобином у пациентов с ЖДА. Отсутствие различий в концентрации sTfR у пациентов с АХЗ и контрольной группой, наличие умеренной взаимосвязи между sTfR-эритроцитами и гемоглобином отражают слабое участие этого показателя в развитии АХЗ, а также нарушении эритропоэза и синтеза гемоглобина. Полученные результаты согласуются с результатами некоторых ранее выполненных исследований [6, 7].

Актуальным остается вопрос поиска маркеров, позволяющих с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА при различных патологических состояниях, в том числе и при ВИЧ-инфекции. Также исследуется возможность применения для этих целей гепцидина и sTfR. Результаты ранее выполненных исследований в данном направлении довольно противоречивы и неоднозначны что определяет актуальность дальнейших исследований [5, 14–16]. По результатам ROC-анализа для гепцидина и sTfR не выявлено более высокой диагностической значимости, чувствительности и специфичности в сравнении с ферритином в отношении дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Низкие значения AUC для гепцидина и sTfR не позволяют использовать определение этих показателей для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что соответствует результатам некоторых ранее выполненных исследований [5, 14, 15]. В то же время для ферритина значение AUC составило 0,83. По результатам расчета точки отсечения концентрация ферритина более 300 мкг/л и менее 38 мкг/л позволяет с чувствительностью 87,1% и специфичностью 92,1% установить диагноз АХЗ и ЖДА соответственно.

Заключение

Результаты выполненного сравнительного, корреляционного анализа отражают небольшой вклад гепцидина и sTfR в нарушение эритропоэза, синтеза гемоглобина и развитие АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. С учетом доказанного многокомпонентного генеза АХЗ, полученные результаты свидетельствуют о том, что к развитию АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией приводят другие

факторы, такие как провоспалительные цитокины или нарушение синтеза и/или биологической активности эритропоэтина [4, 6]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения значения гепцидина и sTfR в развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Также для гепцидина и sTfR не доказано высокой диагностической значимости для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В то же время установлена высокая диагностическая значимость для ферритина, определены значения этого показателя, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью проводить диагностику АХЗ и ЖДА при данной инфекции. Необходим дальнейший поиск маркеров и диагностических алгоритмов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА при различных патологических состояниях, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. Report on the Global AIDS Epidemic. In: UNAIDS, editor. Switzerland; 2019.
2. Belperio P.S. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. P.S. Belperio, D.C. Rhew. *Am. J. Med.* 2004;216 (7A):27–43.
3. Assefa M. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy at Zewditu Memorial Hospital, Ethiopia. M. Assefa, W.E. Abegaz, A. Shewamare, G. Medhin, M. Belay. *BMC Hematol.* 2015;15:6.
4. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Гордиенко А.В., Сотников А.В., Рукавицын О.А. Сравнительный анализ секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма при различных типах анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2023;25(2):112–123. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Gordienko A.V., Sotnikov A.V., Rukavitsyn O.A. Comparative analysis of the secretion of interleukin-6, interleukin-1 β , interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma in various types of anemia in patients with HIV infection. *Pulse Medical and Pharmaceutical Journal.* 2023;25(2):112–123. (In Russian)].
5. Frosch A.E. Iron deficiency is prevalent among HIV-infected Kenyan adults and is better measured by soluble transferrin receptor than ferritin. A.E. Frosch, G. Ayodo, E.O. Odhiambo, K. Ireland, J. Vulule, S.E. Cusick. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018;99(2):439–44.
6. Ganz T. Anemia of inflammation. *The New England Journal of Medicine.* 2019;381(12):1148–1157. PMID: 31532961. DOI: 10.1056/NEJMr1804281
7. Speeckaert M.M., Speeckaert R., Delanghe J.R. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010;47:213–28. DOI: 10.3109/10408363.2010.550461
8. World Health Organisation. Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World health Organisation. 1968.
9. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3672–80. PMID: 22127690 DOI: 10.1002/art.30623
10. Worwood M. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain B.J., Lewis S.M., Bates I., Laffan M.A. (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology.* 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2011:175–200. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6
11. Клинические рекомендации — ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020 г. (16.02.2021) Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines - HIV infection in adults. 2020 (02/16/2021) Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian)].
12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.:

- ГЭОТАР-Медиа. 2013:384. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media. 2013:384. (In Russian)].
13. Lopez-Calderon C., Palacios R., Cobo A., Nuno E., Ruiz J., Marquez M., Santos J. Serum ferritin in HIV-positive patients is related to immune deficiency and inflammatory activity. *Int. J. STD AIDS*. 2015;26(6):393–397.
 14. Huibers M.H., Calis JC, Allain T.J. et al. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0218694. DOI: 10.1371/journal.pone.0218694
 15. Lee E.J., Oh E., Park Y., Lee H., and Kim B. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clinical Chemistry*. 2002;48(7):1118–1121.
 16. Scholz G.A., Leichtle A.B., Scherer A. et al. The links of hepcidin and erythropoietin in the interplay of inflammation and iron deficiency in a large observational study of rheumatoid arthritis. *Br. J. Haematol*. 2019;186(1):101–112. DOI: 10.1111/bjh.15895

Информация об авторах

Сахин Валерий Тимофеевич — канд. мед. наук, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии кардиоцентра ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>

Крюков Евгений Владимирович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Казakov Сергей Петрович — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; начальник центра клинической лабораторной диагностики — главный лаборант ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>

Сотников Алексей Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>

Гордиенко Александр Волеславович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>

Жирков Игорь Иванович — д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Рыбина Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, врач-гематолог отделения гематологии ЧУЗ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД», г. Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

Гуляев Николай Иванович — д-р мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Россия; профессор кафедры терапии неотложных состояний Филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России; про-

фессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Рукавицын Олег Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, главный гематолог Минобороны России — начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Information about authors

Valery T. Sakhin — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Cardiac Center “National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky” of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>

Evgeniy V. Kryukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Sergei P. Kazakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy at the Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency; Head of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Chief laboratory Assistant at the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>

Alexey V. Sotnikov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>

Alexander V. Gordienko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>

Igor I. Zhirkov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia

Olga V. Rybina — Candidate of Medical Sciences, Hematologist, Department of Hematology, Central Clinical Hospital of JSC Russian Railways; <https://orcid.org/0000-0002-9531-1025>

Nikolay I. Gulyaev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Cardiology Center of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia; Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia; Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology, and clinical laboratory diagnostics of the Peoples' Friendship University (RUDN University); <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Oleg A. Rukavitsyn — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Hematologist of the Russian Ministry of Defense, Head of the Hematology Center of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Гуркина А.А.¹, Стуклов Н.И.^{1,2}, Кокорин В.А.^{1,3}, Гимадиев Р.Р.^{1,4}, Вареха Н.В.¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА С ГЕПЦИДИН-НЕЗАВИСИМЫМ МЕХАНИЗМОМ ВСАСЫВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ООО «Евротест», Москва, Россия

Цель работы – описание анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценка эффективности применения пероральной терапии сукросомальным железом (СидерАЛ® Форте) в этой группе. **Материал и методы.** В исследование включили 56 пациентов с ХСН и анемией. **Результаты.** Анемия при ХСН соответствует анемии хронической болезни (АХБ) с развитием дефицита железа (ДЖ) у 75% больных. Использование сукросомального железа приводит к достоверному приросту гемоглобина, ферритина сыворотки, снижению концентрации N-концевого натрийуретического пропептида, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению функционального класса ХСН и показателю летальности через 2 года наблюдения. **Заключение.** Добавление к стандартной терапии ХСН препаратов железа с гепцидин-независимым типом всасывания показывает значимый позитивный эффект по всем критериям и может быть рекомендовано в данной категории больных в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; анемия; железodeficit; сукросомальное железо; функциональная адаптация.

Для цитирования: Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кокорин В.А., Гимадиев Р.Р., Вареха Н.В. Сравнительный анализ эффективности терапии препаратом железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):129–136.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-129-136>

Для корреспонденции: Стуклов Николай Игоревич — e-mail: stuklovn@gmail.com

Anna A. Gurkina¹, Nikolay I. Stuklov^{1,2}, Valentin A. Kokorin^{1,3}, Rinat R. Gimadiev^{1,4}, Nikolay V. Varekha¹

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF IRON THERAPY WITH HEPCIDIN-INDEPENDENT ABSORPTION MECHANISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

⁴ООО Eurotest LLC, Moscow, Russia

The aim of this study is to describe anemia in chronic heart failure (CHF) and to evaluate the effectiveness of oral therapy with sucrosomial iron (SiderAL® Forte) in this group. **Material and methods.** The study included 56 patients with CHF and anemia. **Results.** Anemia in CHF corresponds to anemia of chronic disease (ACD) with the development of iron deficiency (ID) in 75% of patients. The use of sucrosomial iron leads to a significant increase in hemoglobin and serum ferritin levels, a decrease in the concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, an improvement in exercise tolerance, a reduction in the functional class of CHF, and a decrease in mortality over a 2-year follow-up period. **Conclusion.** The addition of iron preparations with hepcidin-independent absorption to standard CHF therapy shows a significant positive effect across all criteria and can be recommended for this category of patients in routine clinical practice.

Key words: chronic heart failure; preserved left ventricular ejection fraction; anemia; iron deficiency; sucrosomial iron; functional adaptation.

For citation: Gurkina A.A., Stuklov N.I., Kokorin V.A., Gimadiev R.R., Varekha N.V. Comparative analysis of the effectiveness of iron therapy with a hepcidin-independent absorption mechanism in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):129–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-129-136>

For correspondence: Nikolai I. Stuklov — e-mail: stuklovn@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.10.2024

Accepted 19.11.2024

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с анемией остается не только кардиологической проблемой, с ней часто сталкиваются и врачи терапевты — в большинстве случаев это пациенты старшей возрастной категории с тяжелой коморбидной

патологией [1–5]. Доказано, что если ХСН сопровождается анемическим синдромом, то усугубляется тяжесть состояния больного, снижается эффективность препаратов, составляющих основу терапии ХСН, и ухудшается прогноз [6–8].

У больных ХСН, при обследовании которых выявлена анемия, должна проводиться более тщательная диагностика для определения ее этиологического фактора и характеристик, при этом причины анемии в этой группе столь же разнообразны, как и в общей популяции. По данным литературы, большую долю в этой когорте пациентов занимает анемия, связанная с хроническим воспалением (анемия хронической болезни — АХБ), при котором нарушается всасывание и метаболизм железа, то есть развивается гепцидин-зависимый железодефицитный эритропоэз, отмечаются повышение С-реактивного белка (СРБ), нормальные или высокие показатели ферритина сыворотки (ФС) и неадекватная продукция (отсутствие адаптационного увеличения секреции) эндогенного эритропоэтина (ЭПО). При этом в подавляющем большинстве встречается дефицит железа (ДЖ) — такие анемии являются гипохромными микроцитарными. Также АХБ характеризуется низкими показателями сывороточного железа (СЖ) и насыщения трансферрина железом (НТЖ), но значения ФС как правило низкие [8–10].

Многочисленные исследования показали, что коррекция ДЖ и легкой степени анемии при ХСН с использованием препаратов железа приводит к улучшению переносимости физических нагрузок, качества жизни (КЖ), сократительной способности миокарда [11–14]. В рутинной практике при работе с этой категорией больных чаще прибегают к пероральным препаратам, но из-за развития гепцидин-зависимого железодефицитного эритропоэза они имеют низкую эффективность и большое количество побочных эффектов [14].

Существующие отечественные и международные клинические рекомендации по ХСН не отвечают на вопрос о целесообразности лечения анемий при ХСН с использованием указанного подхода, речь идет только о коррекции доказанного ДЖ у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), которая способствует улучшению отдаленных результатов лечения. В таких случаях упоминается о преимуществах использования внутривенного введения железа, которое проводится, как правило, в стационаре, что резко уменьшает когорту пациентов, которым можно своевременно и адекватно применять такое лечение. Это значительно удорожает лечение и снижает качество жизни, само по себе увеличивая количество госпитализаций. При этом разработанные алгоритмы не дают представления о возможности амбулаторного лечения больных с ДЖ и о подходах к коррекции ДЖ при сохранной ФВЛЖ (ХСНсФВ), тем более не отвечают на многие вопросы помощи пациентам, у которых диагностирована анемия [15, 19].

Другим уровнем описываемой проблемы является предполагаемый заведомо низкий уровень абсорбции «классических» пероральных препаратов, не требующих обязательного определения ФС, но обладающих подконтрольным гепцидину механизмом всасывания, адекватная их переносимость и эффективность. Это делает актуальным вопрос исследования других пероральных препаратов железа с гепцидин-независимым способом

поступления через стенку кишечника в кровь, как возможно более эффективного и безопасного метода лечения пациентов с ХСН и анемией, особенно в амбулаторных условиях [11, 16].

Гепцидин-независимый механизм абсорбции железа связан с его проникновением, минуя энтероциты двенадцатиперстной кишки, через М-клетки в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значимо повышать уровень сывороточного железа даже при высокой активности воспаления [17]. Эти качества обеспечиваются новой, не подвергающейся разрушению в желудке формой транспортировки данного элемента — сукросомальным железом, использование которого обеспечивает полноценную доставку металла независимо от регулирующих патологических концентраций гепцидина [11, 14, 17]. Указанный способ поступления в кровь обеспечивает сукросомальному железу не только высокую эффективность при коррекции ДЖ на фоне АХБ, но и сопоставимую безопасность, проявляющуюся хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ [11, 18].

Цель исследования

Охарактеризовать анемию при хронической сердечной недостаточности, оценить эффективность применения препарата железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания, сравнить эритроцитарные показатели, показатели обмена железа и воспаления, функциональную адаптацию пациентов, качество жизни и изменение толерантности к физической нагрузке до и после лечения, изучить влияние на частоту госпитализаций и показатель летальности.

Материал и методы

В исследование включены 56 пациентов — 28 (50%) мужчин и 28 (50%) женщин (средний возраст $71,1 \pm 12,4$ года) с ХСНсФВ II–III стадии, I–III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и анемией, которые были госпитализированы в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, а также амбулаторные пациенты с признаками декомпенсации ХСН, отказавшиеся от госпитализации и наблюдавшиеся патронажной службой. В качестве этиологических факторов ХСН выявлены: артериальная гипертензия у всех 56 (100%) пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 54 (96,4%), перенесенный инфаркт миокарда — у 4 (7,1%), нарушения ритма сердца — у 22 (39,3%).

Исследование проводили на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» с 2018 по 2020 г. Лабораторные исследования также выполняли в лаборатории ООО «Евротест» (Москва). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы из протокола заседания №3 от 22 ноября 2018 г.

ХСН верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями: по наличию характерных жалоб и клинических признаков, данных эхокардиографии

и уровню конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [19].

Анемии устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения по снижению концентрации гемоглобина (Hb) у пациентов мужского пола менее 130 г/л, у женского — менее 120 г/л [20].

Пациентов, которые подписывали информированное согласие, случайным образом разделили на две группы: группу лечения (30 пациентов, которые получали помимо основного лечения препарат железа) и группу наблюдения (26 пациентов, получавших только стандартную терапию ХСН). Группы были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим и лабораторным характеристикам, при этом уровень СРБ в группе лечения был даже выше (табл. 1). В качестве ферротерапии согласно клиническим рекомендациям по железодефицитной анемии препаратами первой линии назначали пероральные препараты [20]. Использовали препарат сукросомально-го железа (СидерАЛ® Форте) в стандартной терапевтической дозе по 60 мг в сутки в течение 3 мес.

Критерии включения: доказанная ХСНсФВ и анемия, наличие информированного согласия пациента на сбор обезличенных медицинских данных.

Критерии исключения: сердечная недостаточность со сниженной или умеренно сниженной ФВЛЖ, при-

ем препаратов железа до начала исследования, тяжелая и острая анемия; доказанные иные причины анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта, кровотечения, мальабсорбция, системные воспалительные, онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания, почечная недостаточность, заболевания системы крови).

Для оценки параметров анемии использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови: Hb, количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Ht), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средний объем эритроцитов (MCV), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для оценки нарушения обмена железа изучили биохимические показатели: ФС, СЖ, трансферрин (ТР), растворимые рецепторы трансферрина (РРТ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), НТЖ. Активность эритропоэза оценивали по показателю ЭПО. Степень системного воспаления и его влияние на обмен железа определяли по содержанию СРБ и гепцидина. В качестве маркера, указывающего на наличие сердечной недостаточности, определяли содержание NT-proBNP.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ХСН общую группу разделили на пациентов с абсолютным дефицитом железа — АДЖ (ФС < 100 мкг/л), функциональным дефицитом железа — ФДЖ (ФС 100–

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп до исследования по основным клинико-anamnestическим и лабораторным характеристикам, Me (Q₁–Q₃) n (%)

Table 1. Comparative characteristics of groups before the study according to the main clinical-anamnestical and laboratory characteristics, Me (Q₁–Q₃) n (%)

Показатель Indicator	Группа лечения Treatment group n = 30	Группа наблюдения Observation group n = 26	p
Женщины Women, n (%)	16 (53)	12 (46)	0,2
Мужчины Men, n (%)	14 (47)	14 (54)	0,9
ХСН стадия II–III по Василенко–Стражеско, n (%) CHF Stage II–III according to Vasilenko-Strazhesko, n (%)	30 (100)	26 (100)	0,3
ХСН 1–3 ФК, n (%) CHF Functional Class 1–3, n (%)	30 (100)	26 (100)	0,2
ГБ, n (%) Hypertension, n (%)	30 (100)	26 (100)	0,2
ИБС: стенокардия, n (%) IHD: Angina, n (%)	28 (93)	26 (100)	0,8
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, n (%) IHD: Post-infarction Cardiosclerosis, n (%)	2 (7)	2 (8)	0,9
Фибрилляция предсердий постоянная, n (%) Persistent Atrial Fibrillation, n (%)	9 (30)	8 (31)	0,5
Фибрилляция предсердий пароксизмальная, n (%) Paroxysmal Atrial Fibrillation, n (%)	3 (10)	2 (8)	0,7
Hb, г/л Hb, g/L	115 (98–117)	115 (104–118)	0,1
RBC × 10 ¹² /л RBC × 10 ¹² /L	3,6 (3,5–4,1)	3,9 (3,5–4,0)	0,3
MCH, пг MCH, pg	30,5 (27–31)	30 (27,2–31,1)	0,4
MCV, фл MCV, fL	92,5 (79–94,5)	92 (85–94)	0,2
СЖ, мкмоль/л Serum Iron, μmol/L	16 (8,7–22)	15 (9–16)	0,2
ФС, нг/мл Ferritin, ng/mL	106 (40–181)	128 (71–157)	0,06
С-РБ, мг/л CRP, mg/L	4,7 (2,5–37)	1,9 (0,4–7,5)	0,04

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; RBC — количество эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов; СЖ — сывороточное железо; ФС — ферритин сыворотки; СРБ — С-реактивный белок.

Note: CHF — chronic heart failure; IHD — ischemic heart disease; RBC — red blood cell count; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; Serum Iron — serum iron; Ferritin — serum ferritin; CRP — C-reactive protein.

299 мкг/л и НТЖ < 20%) и остальных больных (анемия без ДЖ) [15].

Клинический статус и оценку тяжести ХСН проводили согласно клиническим рекомендациям. В обеих группах исследовали показатель функциональной адаптации пациентов с помощью метода теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ). Для оценки КЖ использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС). Для оценки эффективности медикаментозной терапии также использовали Миннесотский опросник КЖ у пациентов с ХСН (MLHFQ).

Результаты клинического анализа крови, обмена железа, эритропоэза, маркеров воспаления, функциональных тестов и КЖ сравнивали до лечения и через три месяца сразу после окончания. Количество госпитализаций и уровень летальности сопоставляли за один и два года наблюдения.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics-20. Полученные результаты представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$; $M \pm SD$. Для оценки использовали: критерий непараметрический Вилкоксона и Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Шапиро-Уилка, критерий Стьюдента при доказанном параметрическом распределении, критерий Фридмана для установления степени различия между тремя зависимыми выборками. Апостериорные сравнения между тремя группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни, для множественных межгрупповых сравнений для непараметрических данных с формированием нового критического уровня значимости $p < 0,017$ (для множественных сравнений). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования изучили общие характеристики анемии при ХСН у 56 пациентов. По полученным данным анемия до начала лечения

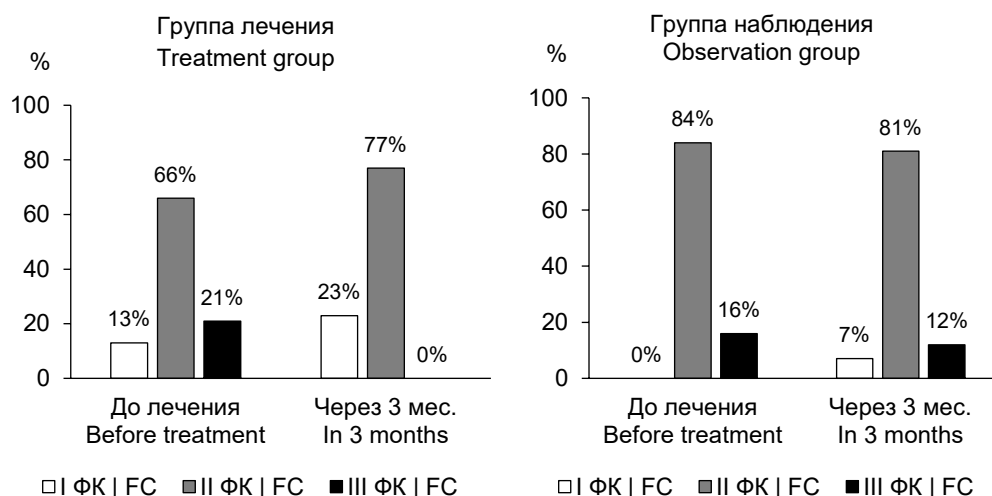
была нормохромной, нормоцитарной легкой степени тяжести (Hb — 110 (102–117) г/л, МСН — 28 (24–30) пг, MCV — 86 (80–110) фл), с нормальными показателями ФС — 167 (74–351) мкг/л и ЭПО — 15 (8–23) МЕ/л, высокими значениями СРБ — 16 (5–45) мг/л и гепцидина — 172 (75–484) нг/л, что свидетельствует о наличии всех признаков АХБ.

Количество больных с доказанным АДЖ составило 54% ($n = 30$); ФДЖ — 21% ($n = 12$); с анемией без ДЖ — 25% ($n = 14$). Таким образом, 75% больных анемией и ХСН в исследованной выборке нуждались в назначении препаратов железа.

Второй этап работы был связан с оценкой лабораторных показателей, функциональных тестов, данных опросников у пациентов до и после курса терапии. При оценке лабораторных показателей в динамике в группе лечения отмечен существенный положительный эффект сукросомального железа: достоверно повысились такие параметры клинического анализа крови, как Hb (у 53% пациентов купирована анемия), МСН, отмечен значимый прирост СЖ, ФС, при этом содержание NT-proBNP существенно уменьшилось. В группе наблюдения выявлено повышение Hb (но только у 23% пациентов достигнута полная нормализация), НТЖ, дальнейшее снижение СРБ, однако обнаружено сильное повышение гепцидина и снижение MCV (табл. 2).

При наблюдении за группой лечения в указанные сроки отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке в виде улучшения ФК по Т6МХ, достоверный прирост КЖ в виде заметного снижения баллов при анкетировании по шкале ШОКС и MHFLQ. В группе наблюдения улучшения коснулись только изменения КЖ по MHFLQ (табл. 3).

Третий этап исследования был связан с исследованием роли сукросомального железа в изменении клинического статуса пациентов по ХСН, а также КЖ и результа-



Сравнение характеристик группы лечения и группы наблюдения по ФК ХСН до лечения и через 3 мес., (I ФК%; II ФК%; III ФК%):

Ось ординат — % ФК ХСН, ось абсцисс — варианты ФК ХСН до и после лечения

Comparison of the characteristics of the treatment group and the observation group based on the functional class of chronic heart failure before treatment and after 3 months (I FC%; II FC%; III FC%):

Y-axis: % of FC of chronic heart failure

Таблица 2. Значения эритроцитарных показателей, обмена железа, маркеров воспаления, уровень ЭПО в группах лечения и наблюдения до терапии и спустя 3 мес., данные представлены в виде Me (Q₁–Q₃)

Table 2. Values of erythrocyte indicators, iron metabolism, inflammation markers, and EPO levels in the treatment and observation groups before therapy and after 3 months, data presented as Me (Q₁–Q₃)

Показатель Indicator	Референсные значения Reference Values	Группа лечения, n = 30 Treatment Group			Группа наблюдения, n = 26 Observation Group		
		До терапии Before treatment	Через 3 мес. In 3 months	p	До терапии Before treatment	Через 3 мес. In 3 months	p
Hb, г/л Hb, g/L	M M: 126–174, Ж F: 117–161	115 (98–117)	120 (103–133)	0,01	115 (104–118)	118 (110–123)	0,05
RBC × 10 ¹² /л RBC × 10 ¹² /L	M M: 3,9–5,8, Ж F: 3,7–5,2	3,6 (3,5–4,1)	4 (3,7–5,3)	0,05	3,9 (3,5–4,0)	4,3 (3,9–4,5)	0,1
MCH, пг MCH, pg	27–31	30,5 (27–31)	31 (30,5–31,5)	0,03	30 (27,2–31,1)	29 (27–31)	0,1
MCV, фл MCV, fL	81–102	92,5 (79–94,5)	95,7 (93–97)	0,05	92 (85–94)	89 (84–90)	0,03
СЖ, мкмоль/л Serum Iron, μmol/L	5,83–34,5	16 (8,7–22)	18,7 (5,6–27,8)	0,003	15 (9–16)	17 (10–20)	0,1
ФС, нг/мл Ferritin, ng/mL	M, 20–60 лет M, 20–60 years old: 30–400, Ж, 17–60 лет F, 17–60 years old: 13–150	106 (40–181)	117 (83–166)	0,04	128 (71–157)	68 (41–98)	0,2
ТР, г/л Transferrin, g/L	2,0–3,6	2,9 (2,2–3,2)	2,6 (2,1–3)	0,3	2,9 (2–3,2)	2,2 (2–3)	0,8
PPT, мг/л Soluble Transferrin Receptors), mg/L	M M: 2,2–5,0, Ж F: 1,9–4,4	3,3 (2,5–6,2)	2,8 (2,1–3,5)	0,4	3,8 (2,4–5,4)	2,8 (2,1–3)	0,09
ОЖСС, мкмоль/л Total Iron Binding Capacity, μmol/L	45–76	61 (45–67)	55 (43–63)	0,5	61 (45–67)	55 (43–63)	0,3
ЛЖСС, мкмоль/л Unsaturated iron binding capacity, μmol/L	M M: 22,3–61,7, Ж F: 24,2–70,1	45 (33–58)	37 (25–46)	0,5	45 (33–58)	54 (42–60)	0,6
ЭПО, мМЕ/мл EPO, mIU/mL	4,3–29,0	19,5 (10–23,5)	16(14–19)	0,1	19 (10,6–24,9)	16 (14–19)	0,09
НТЖ, % Transferrin Saturation, %	20–45	19 (12–22)	19 (14–26)	0,09	26 (13–31)	30 (26–42)	0,01
СРБ, мг/л CRP, mg/L	< 5	4,7 (2,5–37)	4,6 (1–17)	0,06	1,9 (0,4–7,5)	1 (0,4–2,2)	0,03
Гепцидин, нг/л Hepcidin, ng/L	< (60–85)	219 (149–553)	238 (169–468)	0,1	210 (170–226)	226 (218–411)	0,001
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	< 125	374 (330–443)	236 (128–349)	0,004	673 (141–1387)	414 (140–1204)	0,4

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины. ТР — трансферрин; PPT — растворимые рецепторы трансферрина; ЭПО — эндогенный эритропоэтин; НТЖ — насыщение трансферрином железа; ЛЖСС — латентная железосвязывающая способность сыворотки; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки.

Note: M — men, F — female. TR — transferrin; STRR — soluble transferrin receptors; EPO — endogenous erythropoietin; TRS — transferrin saturation with iron; UIBC — unsaturated iron binding capacity TIBC — Total Iron Binding Capacity.

Таблица 3. Характеристика групп до исследования и спустя 3 мес. после, по уровню функциональной адаптации, КЖ пациента, данные представлены в виде M ± SD, Me (Q₁–Q₃)

Table 3. Characteristics of the groups before the study and 3 months after, based on the level of functional adaptation and quality of life of the patients, data presented as M ± SD, Me (Q₁–Q₃)

Показатели Indicators	Группа лечения Treatment group n = 30			Группа наблюдения Observation group n = 26		
	До лечения Before treatment	Через 3 мес. In 3 months	p	До лечения Before treatment	Через 3 мес. In 3 months	p
T6MX, м T6MW, m	343,1 ± 100	397 ± 73	0,01	306 ± 77	326 ± 120	0,3
MHFLQ, баллы MHFLQ, points	31,7 ± 10,7	28,9 ± 8,9	0,002	35,3 ± 15	32 ± 11,6	0,005
ШОКС, баллы RSCS, points	6 (5–8)	4 (2–6)	0,01	6 (4–8)	5 (3–6)	0,4

Примечание: Т%MX — тест с 6-минутной ходьбой; ШОКС — шкала оценки клинических состояний.

Note: T 6 M W — 6-minute walk test, RSCS — Rating Scale of Clinical State.

Таблица 4. Характеристика группы лечения по КЖ, толерантности физической нагрузки до лечения и через 3 мес. в зависимости от первоначальных значений ФК (NYHA), Me (Q₁–Q₃), уровень значимости $p < 0,017$ **Table 4. Characteristics of the treatment group based on quality of life and physical exercise tolerance before treatment and after 3 months, depending on initial functional class (NYHA), Me (Q₁–Q₃), significance level $p < 0.017$**

Показатель Indicator	Группа лечения Treatment group, $n = 30$						p
	до лечения before treatment			через 3 мес. in 3 months			
	I ФК I FC ($n = 4$)	II ФК II FC ($n = 20$)	III ФК III FC ($n = 6$)	I ФК I FC ($n = 7$)	II ФК II FC ($n = 23$)	III ФК III FC (0)	
T6MX, м T6MW, m	500 (467–534)	356 (304–410)	190 (176–275)	458 (417–480)	403 (317–422)	0	0,01
ШОКС, баллы RSCS, points	4 (3–5,5)	5 (4–6)	8,5 (6–10)	3 (2–5)	6 (3–6)	0	0,01
MHFLQ, баллы MHFLQ, points	23 (18–29)	28 (22–34)	43 (41–46)	22 (20–26)	29 (25–34,5)	0	0,002

Таблица 5. Характеристика группы наблюдения, по качеству жизни и толерантности физической нагрузки до лечения и через 3 мес. в зависимости от первоначальных значений ФК, Me (Q₁–Q₃)**Table 5. Characteristics of the observation group regarding quality of life and physical exercise tolerance before treatment and after 3 months, depending on initial functional class, Me (Q₁–Q₃)**

Показатель Indicator	Группа наблюдения Treatment Group, <i>n</i> = 26						<i>p</i>
	до лечения before treatment			через 3 мес. in 3 months			
	I ФК I FC (0)	II ФК II FC (<i>n</i> = 22)	III ФК III FC (<i>n</i> = 4)	I ФК I FC (<i>n</i> = 2)	II ФК II FC (<i>n</i> = 21)	III ФК III FC (<i>n</i> = 3)	
T6MX, м T6MW, m	0	318 (298–389)	192 (190–195)	325	365 (267–406)	196 (173–204)	0,4
ШОКС, баллы RSCS, points	0	6 (5–6)	8,5 (8–10)	5	6 (5–6)	6 (5–9)	0,3
MHFLQ, баллы MHFLQ, points	0	28 (22–36)	50 (42–57)	30 (28–32)	28 (20–38)	45 (39–50)	0,005

тов функциональных тестов, опросников в зависимости от исходного ФК ХСН (табл. 4, 5).

В группе лечения получено уменьшение тяжести ХСН по ФК, причем через три месяца исчезла категория пациентов III ФК, так как произошло их перераспределение между I ФК и II ФК. Выявлены достоверные позитивные сдвиги показателей T6MX, ШОКС и MHFLQ. При этом в группе наблюдения не достигнуто значимых изменений ни по ФК ХСН, ни по T6MX и шкале ШОКС, достоверные изменения определены только по MHFLQ.

Четвертый этап исследования заключался в длительном динамическом наблюдении (оценке частоты госпитализаций и летальности) за указанными группами пациентов. При подсчете количества госпитализаций получены сопоставимые результаты между группами за один год в группе лечения — 2 (6,6%), в группе наблюдения — 1 (3,8%), ($p > 0,05$), за два года в группе лечения — 2 (6,6%), в группе наблюдения — 2 (7,6%), ($p > 0,05$). Показатель летальности через один год составил 0 (0%) в обеих группах ($p > 0,05$), при этом через два года в группе лечения — 0 (0%), в группе наблюдения — 1 (3,8%), ($p = 0,001$).

Обсуждение

Анемия у больных ХСНсФВ, несмотря на существенную роль ДЖ в ее развитии, по общим характеристикам не является классической железодефицитной анемией, наоборот, имеет все признаки АХБ (отсутствие гипохромии и микроцитоза эритроцитов, низких значений ФС,

неадекватной активности кроветворения и высоких маркеров воспаления). При этом в 75% показатели обмена железа соответствуют критериям ДЖ для ХСН, а другие признаки АХБ, особенно высокие показатели гепцидина, не дают возможности рассчитывать на успешное применение «классических» пероральных препаратов железа для коррекции анемии в исследуемой когорте пациентов. В этой ситуации становятся понятны литературные данные о низкой эффективности такого метода как для повышения показателей Hb и устранения ДЖ, так и для улучшения толерантности к физическим нагрузкам, течения и прогноза ХСН. Наоборот, некоторые существующие данные по использованию сукросомального железа позволяют надеяться на купирование анемии и улучшение результатов лечения основного заболевания даже в условиях типичной АХБ, что и определяет актуальность настоящего исследования [11, 17, 18].

Результаты проведенной работы показали, что добавление препарата железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания к стандартной терапии ХСН привело к купированию анемии у 53% больных, достоверному повышению показателей Hb, МСН, СЖ, ФС и снижению NT-proBNP, помимо этого такая тактика позитивно повлияла на функциональные характеристики ХСН. Использование сукросомального железа позволило улучшить клиническое течение ХСНсФВ, а именно: повысить функциональную адаптацию при T6MX, добиться значимого улучшения КЖ по критериям (ШОКС, MHFLQ), уменьшить выраженность клинических проявлений

в этой категории пациентов. Случаев плохой переносимости лечения сукросомальным железом не отмечалось, а КЖ пациентов достоверно выросло, что подтверждает ранее опубликованные результаты [11, 16]. За два года наблюдений в группе лечения прослеживается отсутствие смертности, что может служить поводом для рекомендации такого варианта коррекции анемии у больных ХСНсФВ.

Таким образом использование пероральной формы сукросомального железа значительно упрощает решение мультидисциплинарной проблемы коррекции анемии при ХСНсФВ и расширяет возможности эффективного лечения данной категории больных на любом этапе оказания специализированной медицинской помощи.

Заключение

Анемия при ХСНсФВ является АХБ с нарушением всасывания и метаболизма железа, что приводит к развитию ДЖ у 75% больных и требует проведения ферротерапии, причем обосновано использование пероральных препаратов с гепцидин-независимым механизмом всасывания.

Использование для лечения анемии сукросомального железа (СидерАЛ® Форте) в сочетании со стандартной терапией ХСН в течение трех месяцев привело к улучшению показателей Hb ($p = 0,01$), MCH ($p = 0,03$), MCV ($p = 0,05$), СЖ ($p = 0,003$), повышению ФС ($p = 0,04$), снижению NT-proBNP ($p = 0,004$). Наоборот, без проведения ферротерапии достигнуто только повышение Hb ($p = 0,05$) и НТЖ ($p = 0,01$), снижение СРБ ($p = 0,03$), однако выявлено повышение уровня гепцидина ($p = 0,001$). Все это указывает на то, что проведение обоснованной патогенетической коррекции анемии обеспечивает не только нормализацию эритроцитарных показателей, обмена железа, но и снижение степени ишемии миокарда.

Назначение препаратов сукросомального железа в группе лечения обеспечило уменьшение тяжести ХСН, достоверное улучшение КЖ по таким критериям как повышение функциональной адаптации по T6MX ($p = 0,01$), ШОКС ($p = 0,01$), а также MHFLQ ($p = 0,002$), тогда без ферротерапии в группе наблюдения — только по шкале MHFLQ, где ($p = 0,005$), что говорит о лучшем ответе на терапию ХСН при использовании первого терапевтического подхода.

При изучении летальности отмечено, что за два года наблюдений она оказалась значимо меньше в группе лечения — 0 (0%) по сравнению с группой наблюдения — 1 (3,8%) ($p = 0,001$), что может являться аргументом для рекомендации использования сукросомального железа при лечении больных ХСНсФВ и анемий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и

- пути коррекции. *Доктор.Ру.* 2019;2(157):31–36. [Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Anemia in chronic heart failure: a look at the pathogenesis and ways of correction. *Doctor.Ru.* 2019;2(157):31–36. (In Russian)]. DOI 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36
2. Ларина В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему. *Русский медицинский журнал.* 2019; 27(12):44–50. [Larina, V.N. Anemia in the practice of a general practitioner: a new look at an old problem. *Russian Medical Journal.* 2019;27(12):44–50. (In Russian)].
3. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(4S):4–20. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanishcheva I.V., Venzhega V.V. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2019;59(4S):4–20. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2638
4. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Полтаранина В.А., Барбараш О.Л., Рафф С.А., Космачева Е.Д., Эрлих А.Д. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(7):3427. [Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Poltaranina V.A., Barbarash O.L., Raff S.A., Kosmacheva E.D., Ehrlich A.D. Comorbidity in myocardial infarction complicated by acute heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(7):3427. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3427
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;1:7–81. [Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G.F., Coats A. J.S. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1:7–81. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
6. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A., Abrams H., Chan M., Ducharme A., Sussex B. Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology.* 2017;33(11): 1342–1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
7. Arora N.P., Ghali J.K. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):485–501. DOI: 10.1007/s10741-012-9342-y
8. Carson J.L., Adamson J.W. Iron deficiency and heart disease: ironclad evidence? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2010;2010:348–50. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.348
9. Cohen-Solal A., Damy T., Terbah M., Kerebel S., Baguet J.P., Hanon O., Zannad F., Laperche T., Leclercq C., Concas V., Duvallié L., Darné B., Anker S., Mebazaa A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(9):984–91. DOI: 10.1002/ehf.139
10. Núñez J., Domínguez E., Ramón J.M., Núñez E., Sanchis J., Santos E., Heredia R., González J., Miñana G., López L., Chorro F.J., Palau P. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2016;207:365–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.187
11. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):651–660. [Stuklov N.I. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2017;13(5):651–660. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
12. Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(6):14056–74. DOI: 10.3390/ijms160614056
13. Niehaus E.D., Malhotra R., Cocco-Spofford D., Semigran M., Lewis G.D. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure.* 2015;21(8):694–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.05.006
14. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология.* 2016;1(1):37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: certain aspects of pathogenesis and ways of correction. *Oncohematology.* 2016;1(1):37–46. (In Russian)]. DOI 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46
15. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083

16. Karavidas A., Trognan E., Lazaros G., Balta D., Karavidas I.N., Polyzogopoulou E., Parissis J., Farmakis D. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(4):593–597. DOI: 10.1002/ehf.2092
17. Fabiano A., Brilli E., Mattii L., Testai L., Moscato S., Citi V., Tarantino G., Zambito Y. Ex Vivo and in Vivo Study of Sucrosomial Iron Intestinal Absorption and Bioavailability. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9):2722. DOI: 10.3390/ijms19092722
18. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. DOI: 10.3390/ph11040097
19. McDonagh Th.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
20. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):56–64. [Baranov I.I., Salnikova I.A., Nesterova L.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency conditions: a view from 2022. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2022;10(2):56–64. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-5

Поступила 29.10.2024

Принята в печать 19.11.2025

Информация об авторах

Гуркина Анна Андреевна — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

Стуклов Николай Игоревич — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал НМИЦ радиологии Минздрава России), <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>

Кокорин Валентин Александрович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Гимадиев Ринат Рашитович — заведующий клинико-диагностической лабораторией ООО «Евротест», учебный мастер кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, <https://orcid.org/00000002-9567-3317>

Вареха Николай Вячеславович — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы

Information about the authors

Anna A. Gurkina — an assistant at the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the RUDN University; <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

Nikolai I. Stuklov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the RUDN University Medical Institute, Chief Researcher at the Department of High-dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit at the P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences (Branch of the National Research Medical Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation); <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>

Valentin A. Kokorin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Rinat R. Gimadiev — Head of the clinical diagnostic laboratory of Euro-test LLC, Moscow, Russia; training master of the department of hospital therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the RUDN University, <https://orcid.org/0000-0002-9567-3317>

Nikolai V. Varkha — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the RUDN University

Ким И.Г.^{1,2}, Богомолов П.О.^{3,4}, Коноплева М.В.⁵, Семененко Т.А.⁵, Кохановская Н.А.⁵, Казначеева Е.И.⁶,
Суслов А.П.⁵, Чернов А.А.², Душкин А.Д.², Крюков Е.В.⁷, Зубкин М.Л.^{1,2,8}

СМЕШАННАЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

⁵ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

⁶Клинико-диагностические лаборатории «ИНВИТРО-Москва», Москва, Россия

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

⁸Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве», Москва, Россия

Смешанная криоглобулинемия — наиболее частое внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции. **Цель исследования:** изучить частоту и диагностические критерии смешанной криоглобулинемии (СКГ), ассоциированной с хронической HCV-инфекцией. **Материал и методы.** В исследование включено 83 пациента с хронической HCV-инфекцией в возрасте $50,5 \pm 12,6$ года, из них мужчин 37 (44,6%). Исследовали наличие криоглобулинов (КГ), рассчитывали величину криокрита, определяли ревматоидный фактор (РФ), С4-компонент комплемента и отдельные параметры клеточного иммунитета. Оценивали частоту СКГ, ее манифестных проявлений и иммунологических нарушений, а также влияние противовирусной терапии. **Результаты.** СКГ обнаружена у 61,4% пациентов. Манифестные формы заболевания наблюдались чаще в группе больных с криокритом 1% и выше по сравнению с пациентами, у которых его величина составляла 0,5–0,99% ($p < 0,017$). В многофакторной модели при пороговом значении криокрита 0,5% выявление КГ коррелировало с длительностью инфицирования HCV ($p = 0,001$), а при величине криокрита 1% — также со снижением С4-компонента комплемента ($p < 0,025$). Устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после завершения (УВО12) после терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) составил 100%. Несмотря на элиминацию вируса, у 29,4% больных сохранялась криоглобулинемия. У 80% пациентов с криоглобулинемическим васкулитом после исчезновения КГ оставались иммунологические нарушения. **Заключение.** СКГ развивается более чем у половины больных с хронической HCV-инфекцией и может быть диагностирована при показателях криокрита, превышающих 0,5%. Раннее начало терапии ПППД является ключевым фактором профилактики СКГ. Развитие УВО не исключает персистенцию СКГ и иммунологических нарушений в ранние сроки после ПВТ, что требует обязательного длительного мониторинга этих показателей.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция; смешанная криоглобулинемия; криоглобулинемический васкулит; противовирусная терапия.

Для цитирования: Ким И.Г., Богомолов П.О., Коноплева М.В., Семененко Т.А., Кохановская Н.А., Казначеева Е.И., Суслов А.П., Чернов А.А., Душкин А.Д., Крюков Е.В., Зубкин М.Л. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хронической HCV-инфекцией: проблемы диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):137–145.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-137-145>

Для корреспонденции: Ким Ирина Гиховна — e-mail: kig21@rambler.ru

*Irina G. Kim^{1,2}, Pavel O. Bogomolov^{3,4}, Mariya V. Konopleva⁵, Tatyana A. Semenenko⁵,
Nataliya A. Kokhanovskaya⁵, Evgeniya I. Kaznacheeva⁶, Anatoly P. Suslov⁵, Anton A. Chernov²,
Alexander D. Dushkin², Evgeniy V. Kryukov⁷, Mikhail L. Zubkin^{1,2,8}*

MIXED CRYOGLOBULINEMIA ASSOCIATED WITH CHRONIC HCV INFECTION: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹G.N. Gabrichevsky National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

³Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁵National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶Clinical Diagnostic Laboratory INVITRO-Moscow, Moscow, Russia

⁷Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russia, Saint Petersburg, Russia

⁸Military Medical Academy named after S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Mixed cryoglobulinemia is the most common extrahepatic manifestation of chronic HCV infection. **Objective of the study.** To investigate the frequency and diagnostic criteria of mixed cryoglobulinemia (MCG) associated with chronic HCV infection. **Material and methods.** The study included 83 patients with chronic HCV infection, aged 50.5 ± 12.6 years, of which 37 (44.6%) were men. The presence of cryoglobulins (CG) was examined, the cryocrit value was calculated, and rheumatoid factor (RF), complement component C4, and individual parameters of cellular immunity were determined. The frequency of MCG, its manifest forms, and immunological disorders were assessed, as well as the impact of antiviral therapy.

Results. MCG was found in 61.4% of patients. Manifest forms of the disease were more frequently observed in the group of patients with a cryocrit of 1% or higher compared to those with a cryocrit of 0.5–0.99% ($p < 0.017$). In a multifactorial model, at a threshold cryocrit value of 0.5%, the detection of CG correlated with the duration of HCV infection ($p = 0.001$), and at a cryocrit value of 1%, it also correlated with a decrease in complement component C4 ($p < 0.025$). A sustained virological response (SVR) 12 weeks after the completion of therapy with direct-acting antiviral agents (DAAs) was achieved in 100% of patients. Despite the elimination of the virus, 29.4% of patients continued to have cryoglobulinemia. In 80% of patients with cryoglobulinemic vasculitis, immunological disorders persisted after the disappearance of CG. **Conclusion.** MCG develops in more than half of patients with chronic HCV infection and can be diagnosed with cryocrit values exceeding 0.5%. Early initiation of DAA therapy is a key factor in the prevention of MCG. The development of SVR does not exclude the persistence of MCG and immunological disorders in the early period after antiviral therapy, which necessitates mandatory long-term monitoring of these parameters.

Key words: chronic HCV infection; mixed cryoglobulinemia; cryoglobulinemic vasculitis; antiviral therapy.

For citation: Kim I.G., Bogomolov P.O., Konopleva M.V., Semenenko T.A., Kokhanovskaya N.A., Kaznacheeva E.I., Suslov A.P., Chernov A.A., Dushkin A.D., Kryukov E.V., Zubkin M.L. Mixed cryoglobulinemia associated with chronic HCV infection: problems of diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):137–145. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-137-145>

For correspondence: Irina G. Kim — e-mail: kig21@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.11.2024

Accepted 19.11.2024

Хроническая HCV-инфекция может быть причиной не только тяжелых «печеночных» (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), но и не менее серьезных «внепеченочных» осложнений, обусловленных гепато- и лимфотропностью вируса, который инициирует как инфекционно-воспалительные, так и аутоиммунные процессы, а при продолжительном воздействии — лимфопролиферативные заболевания.

Одним из наиболее частых «внепеченочных» проявлений хронической HCV-инфекции считают смешанную криоглобулинемию (СКГ), отличительной особенностью которой является продукция специфических аномальных белков криоглобулинов — КГ), способных подвергаться преципитации при охлаждении и вновь растворяться при последующем нагревании до 37 °С. В зависимости от состава иммуноглобулинов выделяют 3 типа криоглобулинемии [1]. О I типе говорят при выявлении моноклональных Ig, которые обнаруживают главным образом при онкогематологических заболеваниях (моноклональные гаммапатии). При II и III типе определяют иммуноглобулины разных классов (смешанная криоглобулинемия). II тип — наиболее частый вариант СКГ, при котором выделяют моноклональные IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ) и поликлональные IgG. Он ассоциируется с хронической HCV-, ВИЧ-инфекцией, ревматологическими заболеваниями, реже — с хроническим гепатитом В. При III типе в составе криоглобулинов определяют поликлональные IgM с активностью РФ и IgG. Этот тип криоглобулинемии встречается в основном при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка или болезнь Шегрена, реже — при хроническом гепатите С и лимфопролиферативных заболеваниях. Кроме того, выделяют промежуточный II–III тип, состоящий из олигоклональных IgM и поликлональных IgG.

Клинической манифестацией СКГ является криоглобулинемический васкулит (КГВ) с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра. В зависимости от локализации иммунных комплексов, содержащих КГ, в патологический процесс могут быть вовле-

чены кожа, суставы, периферическая нервная система, почки, в отдельных, наиболее тяжелых случаях, — легкие, сердце и желудочно-кишечный тракт.

Проблема диагностики СКГ обусловлена отсутствием единого стандартного метода выявления КГ, что затрудняет сопоставление данных, полученных в лабораториях разных лечебных учреждений. Это связано как с трудностями соблюдения оптимальных условий отбора проб, многоэтапностью и продолжительностью самого исследования, так и неоднозначностью интерпретации результатов из-за отсутствия четкой корреляции между выраженностью показателей криоглобулинемии и развитием клинической симптоматики. Последняя, как известно, выявляется лишь у небольшого числа пациентов при разном уровне КГ, при этом известны случаи тяжелого течения болезни при их очевидно низких показателях в крови [2, 3].

Пороговый диагностический уровень криоглобулинемии до настоящего времени не установлен. В отдельных публикациях о ней говорят при концентрации КГ более 60 мг/л, тогда как в других — при уровне более 80 мг/л [2]. В клинической практике наиболее часто применяемой количественной оценкой криоглобулинемии является криокрит. Этот расчетный показатель представляет собой процентное отношение объема индуцированного холодом осадка иммуноглобулинов (криопреципитата) к объему сыворотки крови. Первоначально при расчете криокрита определяли объем неотмытого осадка, что приводило к неточностям измерения, обусловленным возможным присутствием в криопреципитате альбумина, фибронектина, C1q-компонента компонента, а также вирусов и бактерий. При этом ошибки при оценке величины криокрита не исключены и в условиях применения обязательных промывок криопреципитата в связи с возрастанием риска потери целевого белка, что принципиально важно при незначительных уровнях КГ в сыворотке [2]. При клинической диагностике криоглобулинемии, помимо криокрита, оценивают также уровень общего белка, иммуноглобулинов и пока-

зателя площади под кривой, рассчитанного при электрофорезе белков крови. Кроме того, необходимо исследовать величину ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови и уровень С3 и С4 компонентов комплемента. Как уже отмечалось выше, условия забора и обработки исследуемого биологического материала имеют принципиальное значение, вместе с тем только 36% из 137 лабораторий европейских стран, включенных в программу критического анализа качества определения КГ в рамках Национальной системы внешней оценки качества в Великобритании, обеспечивали рекомендуемый температурный режим (не ниже 37 °С) для хранения проб крови от момента их забора до процедуры отделения сыворотки, несоблюдение которого признается наиболее частой причиной ложноотрицательных результатов вследствие потери криопреципитата [2, 3]. В свою очередь временной интервал, выделяемый для криопреципитации при температуре 4–8 °С, в разных лабораториях варьировал от 12 часов до 9 дней, причем в 30% случаев этот период времени не превышал 3 дней. Почти в каждой пятой лаборатории для подтверждения достоверности полученного результата криопреципитат не проверяли на растворимость при 37 °С. 58% лабораторий не информировали о величине криоглобулинемии и лишь 37% представили ее концентрацию в криопреципитате в виде криокрита, концентрации общего белка и/или иммуноглобулинов. Таким образом, диагностика криоглобулинемии до настоящего времени остается нерешенной проблемой для клинической практики.

Цель исследования: изучить частоту и диагностические критерии смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с хронической HCV-инфекцией.

Материал и методы

В исследование включено 83 пациента с хронической HCV-инфекцией, у 3 из которых она сочеталась с хроническим гепатитом В. Средний возраст больных $50,5 \pm 12,6$ года, из них мужчин 37 (44,6%). *Критерии включения:* возраст 18 лет и старше, длительность инфицирования HCV 3 года и более. *Критерии невключения:* возраст моложе 18 лет и срок инфицирования HCV менее 3 лет. Продолжительность хронической HCV-инфекции к началу исследования составила $11,9 \pm 7,1$ года. При этом у 16 (19,3%) пациентов ее длительность была менее 5 лет, у 16 (19,3%) больных составляла от 5 до 10 лет, у 26 (31,3%) — от 10 до 15 лет, у 17 (20,5%) — от 15 до 20 лет и у 9 (9,6%) — превышала 20 лет. В исследуемой группе доминировал 1-й генотип вируса — у 71 из 83 (85,5%) пациентов; у 1 больного был выделен 2-й генотип, у 11 — 3-й генотип HCV. Длительность наблюдения составила $9,6 \pm 1,7$ мес.

В зависимости от уровня выявленных КГ были выделены 3 группы больных. В 1-ю группу ($n = 27$) были включены пациенты с величиной криокрита 1% и более, во 2-ю группу ($n = 24$) — с уровнем криоглобулинемии от 0,5 до 0,99%. Третью группу составили больные ($n = 32$) с показателем криокрита менее 0,5%, который рассматривался нами как диагностически незначимый.

В сравниваемых группах оценили такие параметры, как пол, возраст, длительность хронической HCV-инфекции, генотип вируса, вирусная нагрузка, РФ, С4-компонент комплемента, выраженность фиброза печени, а также рутинные лабораторные показатели (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин и некоторые другие). Жесткость паренхимы печени оценивали по данным эластографии. Генотип вируса и вирусную нагрузку определяли с помощью тест-систем производства ООО «ДНК-Технология» (Россия), ревматоидный фактор — тест-системой «РФ-суммарный-ИФА-БЕСТ» (кат. № А-8654, ООО «Вектор-Бест», Россия), а С4-компонент комплемента — тест-системой «ИФА-С4» (ООО «ЦИТОКИН», Россия). Иммунный статус исследовали с помощью тест-системы 7-Color Immunophenotyping Kit, human (кат. № 130-098-456, Miltenyi Biotec, Германия) на проточном цитофлуориметре MACSQuant Analyzer 10 (Miltenyi Biotec, Германия). Клетки крови тестировали на гематологическом анализаторе SYSMEX XN-2000 (Sysmex Corporation, Япония) по 61 диагностическому параметру, а также проводили микроскопическое исследование мазков крови для выявления атипичных признаков.

Точность диагностики криоглобулинемии зависела от соблюдения специальных технических требований при сборе биологического материала и его транспортировке. Забор крови осуществляли строго натощак с 8 до 11 ч утра. Образцы крови помещали в две сухие пробирки Vacuette без наполнителя объемом по 9 мл, которые предварительно подогревали при температуре +38 °С в течение 30 мин. в специально разработанной термосумке CriolGBag, предназначенной для транспортировки биоматериала для исследования на криоглобулины. После забора крови пробирки вновь размещали в термосумке CriolGBag или в термостате при температуре +38 °С на 2–3 ч для формирования сгустка. Транспортировку образцов крови в лабораторию проводили в максимально сжатые сроки. После завершения формирования сгустка образцы центрифугировали при температуре +40 °С при 2500 g (4000 об/мин) на центрифуге Eppendorf 5702R в течение 10 мин. Сыворотку крови отбирали в стерильных условиях под ламинарным потоком по 3 мл в две центрифужные пробирки объемом по 15 мл (Corning, США), а остаток — в автоклавированные пробирки по 1,5 мл, которые немедленно замораживали при температуре –70 °С. Две центрифужные пробирки с 3 мл (V_1) сыворотки помещали в холодильник и инкубировали при температуре +4 °С в течение 7 дней. После завершения срока инкубации пробирки оценивали визуально на наличие осадка криоглобулинов. Для подтверждения специфичности реакции осаждения КГ одну из пробирок далее помещали в термостат при температуре +37 °С. Если осадок при нагревании растворялся, то считали, что он ассоциирован с КГ. Вторую пробирку центрифугировали при температуре +4 °С и 2500 g (4000 об/мин) на центрифуге Eppendorf 5702R в течение 15 мин. Объем сформированного полужидкого осадка V_2 (при его наличии) измеряли с помощью автоматической пипетки. Далее рассчитывали значение криокрита по формуле:

А



Б

**Термосумка CriolGBag:**

А — вид сбоку; Б — вид сверху

Thermal Bag CriolGBag:

А — Side View; Б — Top View

$$\text{Криокрит (\%)} = \frac{V_2}{V_1} \times 100\%.$$

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывались средние значения, а в случаях их распределения, отличного от нормального — медиана. Сравнительный анализ средних показателей выполнялся с помощью Т-критерия Стьюдента. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом χ^2 Пирсона. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты

Криоглобулины (криокрит 0,5% и более) были обнаружены у 51 (61,4%) из 83 пациентов. Не установлены статистически значимые различия в частоте продукции КГ у больных с разными генотипами HCV: у 59,2% — при 1-м генотипе и у 75,0% — при других генотипах вируса, $p < 0,29$. В отсутствие единой точки зрения относительно диагностического уровня криокрита мы сравнили больных с криокритом 1% и более (1-я группа) с пациентами, у которых этот показатель колебался в диапазоне от 0,5 до 0,99% (2-я группа). Выяснилось, что эти группы сопоставимы по полу и возрасту, величине вирусной нагрузки, сроку инфицирования HCV, показателям активности гепатита и степени выраженности фиброза печени (табл. 1). В обеих группах преобладали больные с 1-м генотипом HCV: 74,1% в 1-й группе и 87,5% во 2-й группе. В 1-й группе уровень С4-компонента комплемента оказался статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 2-й группы при сопоставимой средней величине РФ (табл. 1). Однако повышение РФ в 1-й группе было чаще, чем во 2-й группе (50,4% против 17,4% соответственно, $p < 0,018$), также как и частота снижения С4-компонента комплемента (37,5 и 13,0% соответственно, $p < 0,05$). При анализе состояния клеточного иммунитета оказалось, что в группе с более высоким уровнем продукции КГ количество естественных киллеров было значимо меньше, а относительное число реактивных Т-лимфоцитов достоверно больше по сравнению с больными, имевшими более низкий показатель криокрита, что свидетельствовало об активации иммунной системы на фоне антигенной стимуляции HCV (табл. 1).

Как уже было показано выше, длительность HCV-инфекции к моменту выявления КГ оказалась сопоставимой в 1-й и 2-й группах, однако в целом у больных с диагностически значимым уровнем КГ (0,5% и выше), срок виремии был более продолжительным, чем в крионегативной 3-й группе ($13,1 \pm 7,5$ года против $9,9 \pm 5,9$ года соответственно, $p < 0,034$). Обращало на себя внимание, что уровень С4-компонента комплемента был статистически достоверно ниже не только в 1-й группе по сравнению с 2-й группой, но и у больных 2-й группы в сравнении с 3-й группой (табл. 1, $p < 0,02$). Группы 2-я и 3-я также различались по частоте повышения РФ (17,4% против 0% соответственно, $p < 0,045$).

При сравнении частоты развития клинических проявлений СКГ у больных 1-й и 2-й групп оказалось, что манифестные формы заболевания наблюдались чаще у больных с криокритом 1% и более, чем у пациентов с более низким уровнем КГ (48,1% (13 из 27) против 16,7% (4 из 24) соответственно, $p < 0,017$). В 1-й группе у 6 больных заболевание протекало в виде тяжелого криоглобулинемического васкулита с преимущественным поражением почек (в единичных случаях — сердца и легких), потребовавшего применения иммуносупрессивной терапии (кортикостероидов и/или моноклональных антител к CD20 — ритуксимаба). У 3 из них впоследствии КГВ трансформировался в В-клеточную неходжкинскую лимфому. У остальных 7 пациентов имели место изолированные кожные проявления, синдром Рейно и/или артралгия. Больные с клиническими проявлениями СКГ отличались от бессимптомных пациентов этой же группы более высоким уровнем криокрита (2,9 (1,9; 5,7)% против 1,5 (1,1; 2,1)% соответственно, $p < 0,016$). При этом показатели РФ, С4-компонента комплемента и длительности инфицирования от момента выявления HCV-инфекции были сопоставимыми и составили соответственно: 49,2 (19,4; 132,6) Ед/мл против 9,8 (6,7; 72,6) Ед/мл, $p < 0,6$; 0,1 (0,02; 0,3) мг/мл и 0,3 (0,2; 0,5) мг/мл, $p < 0,09$ и 11 (5,5; 20,0) лет против 13,5 (14,2; 19,0) лет, $p < 0,8$.

У всех 4 пациентов 2-й группы с манифестным течением СКГ наблюдались отклонения иммунологических показателей: у 2 — повышение РФ до 73,7 Ед/мл и 143,3 Ед/мл, а у остальных — снижение С4-компонента комплемента до 0,18 мг/мл и 0,06 мг/мл. При этом у больных с клиническими проявлениями болезни, как и при бессимптомном течении, средние величины криокрита, РФ, и С4-компонента комплемента не различа-

Таблица 1. Сравнение клинико-демографических и лабораторных показателей пациентов во всех группах

Table 1. Comparison of clinical-demographic and laboratory parameters of patients in all groups

Параметры Parameters	1-я группа Group 1 <i>n</i> = 27	2-я группа Group 2 <i>n</i> = 24	3-я группа Group 3 <i>n</i> = 32	<i>p</i>
Возраст, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i> Age, years, <i>M</i> ± <i>SD</i>	48,8 ± 11,7	52,2 ± 13,5	50 ± 12,9	<i>H</i> 3
Пол: мужской, <i>n</i> (%) Gender: male, <i>n</i> (%)	10 (37)	12 (50,0)	15 (46,9)	<i>H</i> 3
Срок инфицирования HCV на момент выявления КГ, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Duration of HCV infection at the time of CG detection, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	13,7 ± 8,0	12,5 ± 7,0	9,9 ± 5,9	$p_{1-3} < 0,043$ $p_{1-2}, H3$ $p_{2-3}, H3$
Общий билирубин, мкмоль/л (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	13,3 ± 7,2	16,1 ± 7,8	15,0 ± 11,4	<i>H</i> 3
АЛТ, Ед/л (Ме) ALT, U/L (Me)	58,0 (37,0; 80,0)	70,0 (37,0; 161,0)	51,0 (31,5; 106,5)	<i>H</i> 3
АСТ, Ед/л (Ме) ААТ, U/L (Ме)	50 (37,5; 72,2)	47,0 (32,9; 97,5)	45,0 (24,7; 80,0)	<i>H</i> 3
ГГТ, Ед/л (Ме) GGTP, U/L (Ме)	50 (36,5; 74,5)	38,5 (22,9; 91,2)	47,5 (31,2; 89,5)	<i>H</i> 3
ЩФ, Ед/л (<i>M</i> ± <i>SD</i>) ALP, U/L (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	142,3 ± 141,1	133,9 ± 72,8	135,8 ± 68,6	<i>H</i> 3
Креатинин, мкмоль/л (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	122,0 ± 116,4	85,6 ± 17,2	86,2 ± 18,4	<i>H</i> 3
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Glomerular filtration rate, mL/min (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	72,0 ± 26,1	83,8 ± 18,2	83,0 ± 19,1	<i>H</i> 3
Вирусная нагрузка, МЕ/мл (Ме) Viral load, mE/mL (Me)	4,6 × 10 ⁵ (3,3 × 10 ⁴ ; 8,2 × 10 ⁵)	2,3 × 10 ⁵ (7,7 × 10 ³ ; 6,4 × 10 ⁵)	3,5 × 10 ⁵ (6,5 × 10 ⁴ ; 1,6 × 10 ⁶)	<i>H</i> 3
Криокрит, % Cryocrit, %	2,0 (1,3; 2,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0(0; 0,3)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
РФ, Ед/мл (Ме) RF, U/mL (Me)	22,5 (9,5; 74,1)	7,3 (5,2; 12,0)	5,5 (3,7; 9,2)	$p_{1-2} < 0,07$ $p_{1-3} < 0,002$ $p_{2-3}, H3$
С4, мг/мл (Ме) C4, mg/mL (Me)	0,22 (0,05; 0,35)	0,39 (0,29; 0,44)	0,49 (0,39; 0,51)	$p_{1-2} < 0,049$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} < 0,02$
Выраженность фиброза печени (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Degree of liver fibrosis (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	11,5 ± 8,2	9,5 ± 4,9	10,1 ± 6,7	<i>H</i> 3
Лимфоциты, абс (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Lymphocytes, abs (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	1494,8 ± 951,5	1605,3 ± 406,8	1852,4 ± 680,6	<i>H</i> 3
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	33,9 ± 10,4	32,7 ± 8,3	-	<i>H</i> 3
Естественные киллеры, абс. (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Natural killers, abs. (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	110,0 ± 63,5	222,7 ± 89	-	$p = 0,006$
Естественные киллеры, % (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Natural killers, % (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	8,5 ± 4,3	13,3 ± 6,3	-	<i>H</i> 3
Реактивные лимфоциты, абс. (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Reactive lymphocytes, abs. (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	0,22 ± 0,16	0,14 ± 0,11	0,14 ± 0,07	$p_{1-2} < 0,06$ $p_{1-3} < 0,027$
Реактивные лимфоциты, % (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Reactive lymphocytes, % (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	3,4 ± 2,1	2,3 ± 1,5	2,4 ± 1,3	$p_{1-2} < 0,048$ $p_{1-3} < 0,032$

лись и составили соответственно: 0,7 (0,6; 0,7)% против 0,6 (0,5; 0,7)%, $p < 0,3$; 41,6 (4,4; 125,8) Ед/мл против 6,3 (5,2; 12,0), $p < 0,2$; 0,28 (0,09; 0,39) мг/мл против 0,4 (0,3; 0,5) мг/мл соответственно, $p < 0,25$. Отсутствие различий, по-видимому, связано с недостаточным числом наблюдений. При этом срок инфицирования HCV к моменту диагностики СКГ оказался выше у больных с клинической симптоматикой, чем у бессимптомных (18,8 ± 7,9 года против 11,2 ± 6,3 года соответственно, $p < 0,047$), также как и относительное число реактивных лимфоцитов (3,3 ± 0,07 против 2,1 ± 1,6, $p < 0,04$).

Для уточнения диагностической значимости порогового уровня криокрита был выполнен много-

факторный анализ, показавший, что при величине, превышавшей 0,5%, криоглобулинемия коррелировала лишь с длительностью инфицирования HCV (ОР = 0,6; 95% ДИ 0,49–0,73, $p = 0,001$). При значении криокрита 1% и выше риск возникновения СКГ ассоциировался не только со сроком хронической HCV-инфекции (ОР = 0,7; 95% ДИ 0,59–0,84, $p = 0,001$), но и со снижением С4-компонента комплемента (ОР = 0,04; 95% ДИ 0,02–0,65, $p < 0,025$).

С учетом современных терапевтических подходов к лечению хронической HCV-инфекции 55 (66,3%) из 83 больным было проведено лечение препаратами прямого противовирусного действия. У 52 оставшихся под

наблюдением пациентов через 12 нед. после окончания терапии был констатирован устойчивый вирусологический ответ вне зависимости от наличия криоглобулинемии. В результате эффективной противовирусной терапии (ПВТ) отмечено значимое снижение клинической активности гепатита — уровней трансаминаз и ГГТ (табл. 2), а также степени выраженности фиброза печени. Показатель плотности ее паренхимы, по данным эластографии, составил $7,9 \pm 3,0$ кПа, тогда как до терапии он был равен $10,6 \pm 6,3$ кПа ($p = 0,0001$). Данные изменения наблюдались также вне зависимости от присутствия КГ.

Среди больных с СКГ динамику криокрита с учетом проведенной ПВТ удалось проанализировать только у 17 пациентов (6 с КГВ); из них в 9 случаях исходный уровень криокрита был менее 1%, в остальных — 1% и выше, составив в среднем по группе 0,8 (0,5; 2,2)%. После достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) медиана криокрита снизилась до 0 (0; 0,7)%, $p < 0,002$, однако, несмотря на элиминацию вируса, у 5 (29,4%) из 17 больных по-прежнему выявлялись КГ, при этом у 1 из них сохранялись клинические проявления васкулита (табл. 3). Исходный уровень криокрита у этих пациентов оказался несколько выше по сравнению с теми, у кого КГ перестали определяться (1,9 (0,9; 2,6)% против 0,7 (0,5; 1,7)% соответственно), однако различия не достигали статистической достоверности. При сравнении величины криокрита до и после терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у 5 пациентов с персистирующей криоглобулинемией отмечалась лишь тенденция к его снижению (1,9 (0,9; 2,6)% против 0,9 (0,6; 1,2)%, $p < 0,058$). У 4 из 5 больных с КГВ до начала ПВТ, несмотря на исчезновение КГ после лечения, по-прежнему определялись повышенные показатели РФ и сниженные уровни С4-компонента комплемента (табл. 3).

Обсуждение

Смешанная криоглобулинемия как наиболее частое внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции остается серьезной медицинской проблемой, сопряженной с риском развития тяжелых, иногда фатальных осложнений, таких как КГВ и лимфопролиферативные заболевания. Согласно данным литературы в когорте пациентов с хронической HCV-инфекцией криоглобулинемию выявляли в 35–64% случаев [4–6]. В настоящем

исследовании СКГ была констатирована у 61,4% больных с длительным течением заболевания. Возникновение криоглобулинемии у наших пациентов не зависело от возраста и пола, величины вирусной нагрузки и степени нарушения эластичности паренхимы печени, в то время как в других наблюдениях вирусная нагрузка и выраженность фиброза печени были выше при СКГ [7, 8]. Вопрос о влиянии генотипа HCV на развитие СКГ остается предметом дискуссии. В отдельных публикациях авторы реже выявляли КГ при 1-м генотипе HCV, в других, аналогично нашему, такую связь не прослеживали [9].

Клиническая симптоматика СКГ в данном исследовании наблюдалась у 17 из 51 пациентов, причем почти у половины из них в виде тяжелого КГВ с поражением почек, а в редких случаях — сердца и легких. У 4 (23,5%) из 17 больных с клиническими проявлениями СКГ величина криокрита оказалась менее 1%. Частота манифестных форм СКГ коррелировала с величиной криокрита, что подтверждает точку зрения других авторов [6]. В то же время в ряде источников четкой связи этого параметра с клинической симптоматикой не обнаруживали [2, 8]. В то же время уже при пороговом значении криокрита 0,5% в многофакторной регрессионной модели криоглобулинемия ассоциировалась с продолжительностью HCV-инфекции, а при криокрите, равном 1% и более — еще и с низким уровнем С4-компонента комплемента. Длительность HCV-инфекции признается независимым фактором риска СКГ и другими авторами, причем у криопозитивных пациентов продолжительность заболевания может быть в два раза больше, чем у крионегативных [8, 9]. В настоящем исследовании срок инфицирования HCV оказался больше не только в группе с СКГ в целом по сравнению с пациентами без криоглобулинемии, но и у больных с манифестными проявлениями заболевания, даже при относительно невысоком уровне криокрита по сравнению аналогичными пациентами, не имевшими клинической симптоматики.

Иммунологические нарушения, характерные для КГВ, также определялись и у больных с бессимптомным течением СКГ, однако они были менее выражены [10]. По данным Freitas-de Aguiar и соавт., низкий уровень комплементов независимо коррелировал с КГВ [5]. Обращало на себя внимание, что у наших больных снижение С4-компонента комплемента определялось уже при показателях криокрита менее 1% (0,5% и выше),

Таблица 2. Динамика биохимических показателей до и после ПВТ

Table 2. Dynamics of biochemical parameters before and after AVT

Лабораторные показатели Laboratory findings	До ПВТ Before AVT	После ПВТ After AVT	<i>p</i>
Общий билирубин, мкмоль/л (Ме) Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (Me)	13,1 (9,2; 19,0)	13,7 (10,4; 18,1)	НЗ
АЛТ, Ед/л (Ме) ALT, U/L (Me)	55,0 (37,0; 109,0)	19,7 (13,3; 29,0)	0,0001
АСТ, Ед/л (Ме) AAT, U/L (Me)	49,0 (35,0; 81,0)	25,4 (20,0; 36,2)	0,0001
ГГТ, Ед/л (Ме) GGTP, U/L (Me)	42,5 (28,8; 71,5)	26,0 (20,0; 42,5)	0,006
ЩФ, Ед/л (Ме) ALP, U/L (M $\pm$ SD)	115,5 (75,5; 163,5)	96 (67,8; 124,5)	НЗ
Креатинин, мкмоль/л (Ме) Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ (M $\pm$ SD)	81,5 (75,5; 163,5)	84,0 (73,0; 92,8)	НЗ

Таблица 3. Динамика иммунологических показателей при СКГ до и после ПВТ

Table 3. Dynamics of immunological parameters in MC before and after AVT

№ пациента Patient №	Криокрит, % Cryocrit, %		РФ, Ед/мл RF, U/mL (Me)		С4-компонент комплемента Complement component 4 (C4)	
	до ПВТ before AVT	после ПВТ after AVT	до ПВТ before AVT	после ПВТ after AVT	до ПВТ before AVT	после ПВТ after AVT
1	2,8	0,9	2,1	3,0	0,27	0,35
2	1,9	1,0	18	11,7	0,22	0,27
3*	2,3	1,3	20	1,8	0,01	0,02
4	1,3	0,5	46,5	44,0	0,21	0,19
5	0,5	0,7	10,4	9,8	0,3	0,22
6*	5,3	0	25,0	16,7	0,05	0,06
7*	1,8	0	75,1	57,3	0,23	0,42
8**	3,3	0	151,8	45,5	0,01	0
9*	1,2	0	157,6	30,5	0,14	0,29
10	0,7	0	12,0	0,4	8,4	0,48
11	0,5	0	6,3	0,4	8,1	0,4
12	0,8	0	3,8	0,4	5,1	0,4
13*	0,6	0	5,6	0,5	4,4	0,5
14	0,6	0	12,2	0,3	10,2	0,4
15	0,5	0	7,3	0,3	8,2	0,3
16	0,5	0	12,0	0,4	7,2	0,3
17	0,7	0	6,3	0,2	7,8	0,29

Примечание: * — пациенты с клиническими проявлениями СКГ, ** — тяжелая форма КГВ.

Note: * — patients with clinical manifestations of MC, ** — severe form of CV.

в то время как повышение РФ с большей частотой выявлялось у пациентов с криокритом 1% и более. Полученные результаты свидетельствуют о том, что появление гипокомplementемии является наиболее ранним клиническим маркером СКГ. Кроме того, у больных с более высоким криокритом (1% и более) криоглобулинемия ассоциировалась с ростом относительного числа реактивных лимфоцитов. Подобная связь прослеживалась и в группе больных с клиническими проявлениями заболевания при относительно низком уровне криокрита. Таким образом, повышение относительного числа реактивных лимфоцитов также может рассматриваться в качестве одного из ранних маркеров развития СКГ, в том числе у пациентов с незначительно выраженной криоглобулинемией.

С учетом современных представлений лечение СКГ, индуцированной хронической HCV-инфекцией, направлено прежде всего на элиминацию вируса. Применение препаратов прямого противовирусного действия приводит к достижению УВО более чем в 90–98% случаев, в т.ч. у больных СКГ, снижая риск летальных исходов [11, 12]. Как правило, современная ПВТ сопровождается улучшением функции печени, включая нормализацию трансаминаз, а также снижением плотности ее паренхимы [13, 14]. С этим полностью согласуются и результаты, полученные в настоящем исследовании. Тем не менее, несмотря на эрадикацию HCV и улучшение клинических показателей, у 24–52% пациентов криоглобулинемия после ПВТ сохранялась [15, 16]. В метаанализе, выполненном на материале 10 публикаций (488 больных), только у половины

больных с КГВ после достижения УВО отмечали исчезновение КГ и нормализацию уровня комплемента [17]. Причем, по данным Вонасси и соавт., полный иммунологический ответ наблюдали с одинаковой частотой у пациентов с КГВ и бессимптомным течением (43% и 53% соответственно) [10]. Авторами также было установлено, что при продолжительности лечения ПППД, составлявшей 24 недели, нормализация иммунологических показателей наблюдалась чаще, чем у больных, получавших ПВТ в течение 12 нед. (70% против 37%; $p = 0,01$). В многофакторной модели полный иммунологический ответ на терапию ПППД независимо ассоциировался исключительно с исходным уровнем криокрита менее 2,7%. В настоящем наблюдении подавляющее большинство больных (77%) получали ПВТ в течение 12 нед. После успешного лечения криоглобулинемия сохранялась в 29,4% случаев, в то время как нарушение показателей РФ и С4-компонента комплемента, несмотря на исчезновение КГ, — у 30% пациентов. В условиях ограниченного числа больных, прослеженных нами в динамике после достижения УВО, исходный уровень криокрита у криопозитивных и крионегативных пациентов после лечения оказался сопоставимым. Также не были получены различия при сравнении величины криокрита до и после терапии ПППД у 5 пациентов с сохранявшейся криоглобулинемией. В отличие от полученных нами результатов в других публикациях показатель криокрита до начала ПВТ у таких больных был достоверно выше, чем у пациентов с элиминацией КГ [11]. Отсутствие достоверности различий по этим критериям

в сравниваемых нами группах наиболее вероятно связано с недостаточным числом наблюдений.

В настоящее время одним из наиболее убедительных объяснений персистирующей криоглобулинемии после успешной ПБТ является гипотеза о сохранении патологических клонов В-лимфоцитов даже после прекращения антигенной стимуляции вирусными белками [18]. Группа итальянских авторов наблюдала присутствие таких патологических клонов в крови у 17 из 45 (37,7%) больных в течение 18,5 мес. после эрадикации вируса с исчезновением КГ и клинической симптоматики у 9 из 17 (52,9%) пациентов. Однако спустя несколько месяцев у 2 больных был отмечен рецидив КГВ, который, как считают авторы, был обусловлен реактивацией «спящих» В-клеток, вызванной действием различных провоцирующих факторов [19]. Полагают, что терапия ПППД приводит не только к элиминации HCV, но и как следствие вызывает восстановление регуляторных иммунных механизмов. В частности, повышение экспрессии фактора PD-L1 на В-клетках, влияющего на их дифференцировку и взаимодействие с регуляторными Т-клетками, в конечном итоге подавляет генерацию патологических иммуноглобулинов с активностью РФ [20]. В этом аспекте обнадеживающими представляются исследования с длительными сроками наблюдения после ПБТ, свидетельствующие о снижении в динамике иммунологической активности при СКГ [11, 16, 21]. В частности, исчезновение КГ отмечали у 52,2–58% больных спустя 12–15,3 мес. после лечения [16, 19]. В другом исследовании полный иммунологический ответ возрастал с 43% к моменту достижения УВО12 до 68% в среднем через 24 мес. наблюдения, $p < 0,05$ [11]. У пациентов с манифестными проявлениями СКГ частота элиминации КГ достигала 76% приблизительно через 30 мес. после окончания терапии ПППД [15]. Из представленных данных следует, что у многих больных с СКГ иммунологический ответ после достижения УВО может быть отсроченным, что вызывает необходимость в существенно более продолжительном наблюдении этой категории пациентов по сравнению с принятым в настоящее время.

Заключение

Таким образом, результаты наших исследований подтвердили высокую частоту СКГ, ассоциированной с хронической HCV-инфекцией, а также возможность персистирования КГ и иммунологических нарушений в ранние сроки после достижения УВО. В то же время было установлено, что почти в 17% случаев СКГ, в том числе с КГВ, наблюдалась у больных с низким уровнем криокрита. С учетом этого факта пациенты с незначительной криоглобулинемией и продолжительными сроками инфицирования HCV нуждаются в обязательном длительном мониторинге, в особенности при появлении тенденции к снижению С4-компонента комплемента или повышению РФ. Ранее начало терапии ПППД от момента диагностики хронической HCV-инфекции является ключевым фактором в профилактике СКГ и других осложнений заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Проведенное исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и этическим стандартам Локального этического комитета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974;57(5):775–788. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90852-3
2. Sargur R., White P., Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann. Clin. Biochem.* 2010;47(Pt 1):8–16. DOI: 10.1258/acb.2009.009180
3. Vermeersch P., Gijbels K., Mariën G., Lunn R., Egner W., White P., Bossuyt X. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin. Chem.* 2008;54(1):39–43. DOI: 10.1373/clinchem.2007.090134
4. Bunchorntavakul C., Mitranity R., Reddy K.R. Advances in HCV and cryoglobulinemic vasculitis in the era of DAAs: are we at the end of the road? *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018;8(1):81–94. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.012
5. Freitas-de Aguiar M., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., Takeimi-Emori C., Gomes-Ferraz M.L., Coelho-Andrade L.E., Silva-de Souza A.W. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Annals of Hepatology.* 2019;18(5):685–692. DOI: 10.1016/j.aoh.2019.04.010
6. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;28;379(9813):348–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
7. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M., Tucci F.A., Nisi L., Dammacco F. Virological analysis and phenotypic characterization of peripheral blood lymphocytes of hepatitis C virus infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Immunol.* 2006;143(2):288–96. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02987.x
8. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Fervenza F.C., Cacoub P., Zignego A. L. and Ferri. C. Cryoglobulinaemia. *Nature reviews disease primers.* 2018;4(11):1–14. DOI: 10.1038/s41572-018-0009-4
9. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Сысоев К.А., Алексеева Н.П., Лапин С.В., Эсауленко Е.В., Добронравов В.А., Чухловин А.Б., Тотолян Арег А. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С. *Мед иммунология.* 2007;9(6):575–580. [Dunaeva N.V., Neustroeva Yu.A., Tikhomirova T.A., Syssoev K.A., Alexeeva N.P., Lapin S.V., Esaulenko E.V., Dobronravov V.A., Chukhlov A.B., Totolian Areg A. Prevalence and risk factors in development of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia. *Med immunologija.* 2007;9(6):575–580. (In Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2007-6-575-580.
10. Bonacci M., Lens S., Londoño M.C., Mariño Z., Cid M.C., Ramos-Casals M., Sánchez-Tapias J.M., Forns X., Hernández-Rodríguez J. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15(4):P.575–583. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
11. Bonacci M., Lens S., Mariño Z., Londoño M.C., Rodríguez-Tajes S., Sánchez-Tapias J.M. et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology.* 2018;155(2):311–315. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.024
12. Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C. et al. French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting anti-viral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393(10179):1453–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1
13. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clinical and Experimental Medicine.* 2023;23:255–272. DOI: 10.1007/s10238-022-00808-1

14. Singh S., Facciorusso A., Lomboa R., Falck-Ytter Y.T. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;16:27–38.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.038
15. Gragnani, L., Lorini S., Marri S., Vacchi C., Madia F., Monti M., Ferri C., Zignego A.L. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes 160 after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life. *Autoimmunity Reviews.* 2022;21(1):102923. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102923
16. Cacoub, P., Ahmed S.N.S., Ferfar Y., Pol S., Thabut D., Hezode C. et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2019;17(3):518–526. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.021
17. Comarmond C., Cacoub P., Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020;13:1756284820942617. DOI: 10.1177/1756284820942617
18. Del Padre M., Todi L., Mitrevski M., Marrapodi R., Colantuono S., Fiorilli M., Casato M., Visentini M. Reversion of anergy signatures in clonal CD21low B cells of mixed cryoglobulinemia after clearance of HCV viremia. *Blood.* 2017;130(1):35–38. DOI: 10.1182/blood-2017-03-771238
19. Visentini M., Del Padre M., Colantuono S., Yang B., Minafo Y.A., Antonini S. et al. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C 165 virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinaemia vasculitis. *Liver International.* 2019;39(4):628–632. DOI: 10.1111/liv.14053
20. Comarmond C., Garrido M., Pol S., Desbois A.C., Costopoulos M., Le Garff-Tavernier M. et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology.* 2017;152(8): 2052–2062. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.037
21. Гавришова С.В., Абдурахманов Д.Т., Буланов Н.М., Танащук Е.Л., Розина Т.П., Никулкина Е.Н. и др. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):181–187. [Gavrishova S.V., Abdurahmanov D.T., Bulanov N.M., Tanashchuk E.L., Rozina T.P., Nikulкина E.N. et al. Efficacy of direct-acting antiviral drugs in the treatment of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: results of a long-term follow-up. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2023;61(2):181–187. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-181-187

Поступила 14.11.2024

Принята в печать 19.11.2024

Информация об авторах

Ким Ирина Гиховна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник клиничко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, консультант-нефролог МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>

Богомолов Павел Олегович — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Коноплева Мария Вениаминовна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории, руководитель лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета отдела иммунологии, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

Семенов Татьяна Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Кохановская Наталия Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5142-846X>

Казначеева Евгения Игоревна — заведующая лабораторией общеклинических исследований Клинико-диагностических лабораторий

«ИНВИТРО-Москва», ведущий специалист направления Общеклинические исследования Департамента лабораторных технологий ООО «ИНВИТРО», <https://orcid.org/0000-0003-4654-8138>

Суслов Анатолий Петрович — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета отдела иммунологии, «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5731-3284>

Чернов Антон Александрович — врач-терапевт отдела клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>

Душкин Александр Дмитриевич — канд. мед. наук, аналитик, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>

Крюков Евгений Владимирович — д-р мед. наук, академик РАН, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Зубкин Михаил Леонидович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель клиничко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, консультант-нефролог МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Information about the authors

Irina G. Kim — Candidate of Medical Sciences, leading researcher at the Clinical and Diagnostic Department of the G.N. Gabrichevsky National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, consultant nephrologist at the Moscow State Medical Research Center for Nephrology and Pathology of the Transplanted Kidney, CCH No. 52, Moscow; <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>

Pavel O. Bogomolov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, head of the department and a leading researcher at the Hepatological Department of Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Mariya V. Konopleva — Candidate of Medical Sciences Senior Researcher at the Laboratory, Head of the Laboratory of Mediators and Effectors of Immunity of the Department of Immunology, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

Tatyana A. Semenenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Nonspecific Prevention of Infectious Diseases, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Natalia A. Kochanovskaya — a junior researcher at the Laboratory of Mediators and Effectors of Immunity, Department of Immunology of the National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5142-846X>

Evgeniya I. Kaznacheeva — Head of the Laboratory of General Clinical Research at the INVITRO-Moscow Clinical and Diagnostic Laboratories, Leading specialist in General Clinical Research at the INVITRO Laboratory Technology Department; <https://orcid.org/0000-0003-4654-8138>

Anatoly P. Suslov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Mediators and Effectors of Immunity, Department of Immunology of the National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5731-3284>

Anton A. Chernov — Internist at the Department of Clinical Pharmacology, CCH No. 52, Moscow; <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>

Alexander D. Dushkin — Candidate of Medical Sciences, analyst, CCH No. 52, Moscow; <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>

Evgeny V. Kryukov — Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Mikhail L. Zubkin — Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Clinical and Diagnostic Department of G.N. Gabrichevsky National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, consultant nephrologist at the Moscow State Medical Research Center for Nephrology and Pathology of the Transplanted Kidney, CCH No. 52, Moscow; <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Стеклов В.И., Лепендин С.О., Морозова Н.В.

ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ ПАРОКСИЗМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ХОДЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ПО ПОВОДУ СИНДРОМА ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА

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

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) — относительно редкая по сравнению с фибрилляцией и трепетанием предсердий аритмия, однако после исключения из статистики фибрилляции и трепетания предсердий в структуре наджелудочковых тахикардий синдромы предвозбуждения миокарда желудочков достигают 25%. Благодаря характерной клинической картине ЭКГ, данных которой зачастую достаточно для диагностики заболевания, пациенты с синдромом WPW быстро направляются в специализированные стационары для дальнейшего лечения. В настоящее время основным методом лечения синдрома WPW является катетерная абляция. В статье представлен клинический случай интраоперационной индукции фибрилляции предсердий с частым антероградным проведением на миокард желудочков по добавочному атриовентрикулярному соединению.

Ключевые слова: синдром WPW; фибрилляция предсердий; катетерная абляция.

Для цитирования: Стеклов В.И., Лепендин С.О., Морозова Н.В. Впервые диагностированный пароксизм фибрилляции предсердий в ходе катетерной абляции по поводу синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):146–151. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-146-151>

Для корреспонденции: Лепендин Сергей Олегович — e-mail: lependins@mail.ru

Vladimir I. Steklov, Sergey O. Lependin, Nataliya V. Morozova

FIRST DIAGNOSED PAROXYSM OF ATRIAL FIBRILLATION DURING CATHETER ABLATION FOR WOLFF–PARKINSON–WHITE SYNDROME

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

The Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome is a relatively rare arrhythmia compared to atrial fibrillation and atrial flutter; however, after excluding atrial fibrillation and flutter from the statistics, pre-excitation syndromes of the ventricular myocardium account for 25% of supraventricular tachycardias. Due to the characteristic clinical picture on the ECG, which is often sufficient for diagnosing the condition, patients with WPW syndrome are quickly referred to specialized hospitals for further treatment. Currently, catheter ablation is the primary method of treating WPW syndrome. This article presents a clinical case of intraoperative induction of atrial fibrillation with frequent antegrade conduction to the ventricular myocardium via an accessory atrioventricular connection.

Keywords: WPW syndrome; atrial fibrillation; catheter ablation.

For citation: Steklov V.I., Lependin S.O., Morozova N.V. First diagnosed paroxysm of atrial fibrillation during catheter ablation for Wolf–Parkinson–White syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):146–151. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-146-151>

For correspondence: Sergey O. Lependin — e-mail: lependins@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.08.2024

Accepted 17.09.2024

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) — сочетание электрокардиографического феномена предвозбуждения желудочков сердца по дополнительному атриовентрикулярному соединению (ДАВС) и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ), возникающей в результате реализации механизма повторного входа электрического возбуждения [1].

Исторически Луис Вольф, Джон Паркинсон и Пол Д. Уайт впервые описали это состояние в 1930 г. в серии из 11 здоровых молодых людей с функциональной блокадой ветвей пучка Гиса, наличием дельта-волны, ано-

мально коротким интервалом PR и пароксизмами тахикардии или фибрилляции предсердий [2].

Основным признаком наличия ДАВС на ЭКГ является дельта-волна — характерное изменение начальной части комплекса QRS, отражающее преждевременную деполяризацию миокарда желудочка в результате антероградного (от предсердия к желудочкам) проведения возбуждения по ДАВС. При этом проведение по ДАВС может быть антероградным, ретроградным (от желудочков к предсердиям) либо двусторонним. Размеры и направление дельта-волны разнятся в различных отведениях электрокардиографии (ЭКГ) и напрямую зависят

от локализации ДАВС и его электрофизиологических свойств.

В случае, если имеет место только ЭКГ-признак (дельта-волна), а тахикардия отсутствует, говорят о феномене WPW.

Необходимо отметить, что встречаются случаи, когда у пациента имеется сразу несколько ДАВС (множественный синдром WPW).

Классификация

Синдром WPW на ЭКГ проявляется в виде следующих форм [3].

Манифестирующая форма характеризуется постоянным наличием дельта-волны, обусловленной антероградным проведением по ДАВС.

Интермиттирующая форма характеризуется преходящими признаками предвозбуждения.

Латентная форма характеризуется выявлением ЭКГ-признаков предвозбуждения при использовании специальных проб или приемов (массаж каротидного синуса, стимуляция предсердий).

Скрытая форма характеризуется отсутствием признаков предвозбуждения, что обусловлено свойством ДАВС проводить возбуждение только ретроградно, то есть с желудочков на предсердия.

Этиология

Анатомо-физиологическим субстратом синдрома WPW является врожденная аномалия формирования фиброзных колец митрального и трехстворчатого клапанов, в результате чего между предсердиями и желудочками сохраняются миокардиальные сообщения [4]. По данным А.В. Ардашева [1] большинство гистологически идентифицированных дополнительных путей представляют собой «тонкие нити» рабочего миокарда, которые соединяют миокард предсердий и желудочков через атриовентрикулярную борозду.

А.А. Чернова [3] сообщает, что семейная форма синдрома WPW наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена мутацией в гене *PRAKG2* (7q3). *PRKAG2* — фермент, влияющий на выработку внутриклеточной энергии и мутации в гене, кодирующем этот фермент, может вызывать гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), синдром WPW, нарушения проводимости, мышечную дистрофию и болезни накопления гликогена.

Распространенность

Синдром WPW встречается во всех возрастных группах, чаще манифестирует в 18–20 лет и выявляется у 1–30 на 10 тыс. чел., но у больных с врожденными пороками сердца диагностируется чаще и составляет 0,5%. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 3 : 2 [1]. В структуре всех наджелудочковых тахикардий (НЖТ) при условии исключения фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП) удельный вес аритмий с участием ДАВС достигает 25%. Из них АВРТ с проведением по ДАВС с предсердий на желудочки оценивается в 3–8% [5].

Клиническая картина

Часть пациентов остается бессимптомной на протяжении всей жизни. Частота встречаемости феномена WPW во взрослой популяции колеблется в пределах 4 (0,004%) на 100 тыс. чел. в год, причем у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [6].

Вне пароксизма тахикардии пациенты с синдромом WPW, как правило, не предъявляют никаких специфических жалоб, однако, по исследованиям А. Sapra [2], может наблюдаться множество неспецифических симптомов, таких как необъяснимая тревога, учащенное сердцебиение, усталость, дурнота или головокружение, потеря сознания и одышка.

Пароксизм АВРТ имеет внезапное начало и окончание. Пациент жалуется на ощущения приступообразного сердцебиения (22%), боли в груди (5%), в 4% случаев происходят обмороки. В 0,2% случаев может развиваться внезапная сердечная смерть [5].

Также следует учитывать, что пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия или порок сердца (с ХСН или без нее), с большей вероятностью будут испытывать одышку или дискомфорт/боль в груди, особенно при учащенном сердцебиении, например, более 150 ударов в минуту [5].

Обследование и дифференциальная диагностика

Основа диагностики синдрома WPW — ЭКГ в 12 отведениях. Вне приступа как правило можно установить укорочение интервала *PQ*, дельта-волну и расширение комплекса *QRS*. Классический приступ АВРТ на ЭКГ представляет собой ритмированную тахикардию с узкими или широкими комплексами *QRS* и ЧСС около 160 в минуту. Частота тахикардии и ширина комплексов *QRS* обусловлены как длиной петли тахикардии (расположение ДАВС и свойства АВ-соединения), так и проведением возбуждения по ДАВС (антероградно или ретроградно), а также наличием блокады ножки пучка Гиса (постоянной или тахизависимой).

Холтеровское мониторирование ЭКГ имеет весьма большое значение, так как позволяет зафиксировать момент индукции и купирования тахикардии, что в свою очередь дает возможность дифференцировать *re-entry* и не *re-entry* тахикардии.

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) — чреспищеводное и внутрисердечное — позволяет не только получить данные о наличии ДАВС, но также определить его электрофизиологические свойства, что в ряде клинических случаев может оказать влияние на тактику ведения пациента.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) не способна выявить материальный субстрат заболевания, выполняется для диагностики врожденных пороков сердца.

А.В. Ардашев [1] полагает, что дифференциальный диагноз синдрома WPW необходимо проводить со всем спектром НЖТ, к которым относятся атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ), ФП, ТП, предсердные и внутрипредсердные тахикардии.

Клинический случай

В сентябре 2023 г. с жалобами на эпизоды частых сердцебиений (один из них с синкопальным состоянием) поступил пациент Д. 2000 г.р.

В ходе сбора анамнеза установлено, что заболевание было диагностировано в ходе планового углубленного медицинского обследования в 2020 г., клинически никак не проявлялось вплоть до 2022 г., когда произошел первый приступ частых сердцебиений, замеченных пациентом. С тех пор пароксизмы тахикардии возникали нерегулярно с разными интервалами, чаще происходили на фоне эмоциональных переживаний, протекали относительно доброкачественно и не вызывали внимания пациента. Приступы обычно длились около 30 минут и купировались самостоятельно. Запись ЭКГ во время приступа не выполнялась. Гемодинамический статус во время приступов не оценивался. Антиаритмическая терапия не назначалась. Однако после пароксизма тахикардии, начавшегося как обычно, но приведшего к потере сознания 30.11.2022 пациенту выполнено чреспищеводное ЭФИ, в ходе которого диагностирована антидромная форма АВРТ.

Также следует упомянуть, что в 2021 г. пациент в легкой форме перенес новую коронавирусную инфекцию.

Физикальный осмотр (вне приступа) не выявил какой-либо патологии. Рост 186 см, вес 110 кг.

На поверхностной ЭКГ в 12 отведениях (рис. 1) признаки предвозбуждения желудочков.

По данным ЭхоКГ никаких врожденных или приобретенных пороков сердца не выявлено. ФВ ЛЖ — 64%. Размеры полостей сердца в пределах должных величин.

Клинический, биохимический анализ крови, а также коагулограмма без особенностей.

12.09.2023 пациенту было выполнено эндокардиальное ЭФИ, по результатам которого обнаружено ДАВС левой передне-боковой локализации. В ходе нанесения одной из РЧА-аппликаций развился стойкий пароксизм ФП с антероградным проведением на желудочки с частотой до 310 уд/мин и снижением АД до 80/50 мм рт. ст. в течение 2 мин. Выполнена экстренная кардиоверсия методом электроимпульсной терапии (ЭИТ) (рис. 2).

В дальнейшем ДАВС успешно аблирован. 14.09.2023 пациент выписан из стационара без ЭКГ-признаков предвозбуждения миокарда желудочков (рис. 3).

Обсуждение

Как видно из приведенного клинического случая, даже относительно рутинная процедура радиочастотной абляции (РЧА) может с легкостью выйти из-под контроля и даже превратиться в трагедию в случае, если операционная бригада не готова к экстренной ситуации.

При ретроспективной оценке произошедшего авторский коллектив приходит к выводу о том, что синкопальное состояние, по поводу которого пациенту впервые было проведено ЧП-ЭФИ, с высокой долей вероятности было вызвано пароксизмом фибрилляции предсердий с высокой частотой антероградного проведения на желудочки по ДАВС.

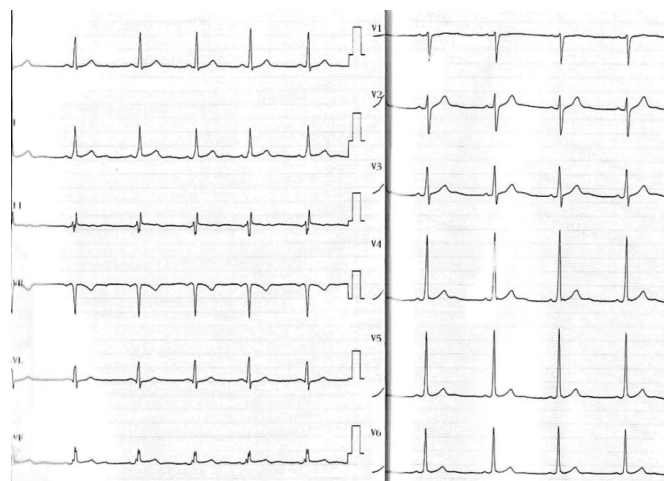


Рис. 1. ЭКГ с манифестирующим дополнительным атрио-вентрикулярным соединением

Fig. 1. ECG showing manifesting accessory atrioventricular connection

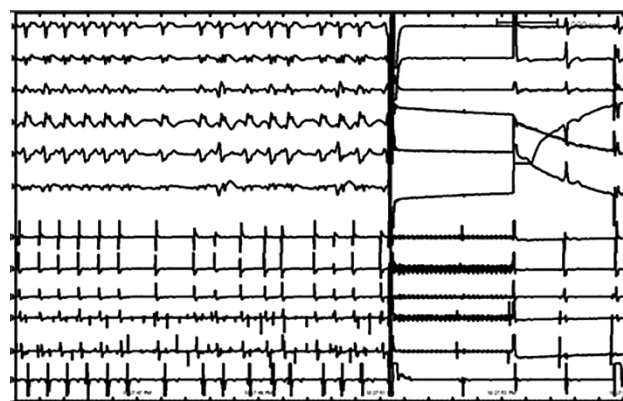


Рис. 2. Фибрилляция предсердий с проведением на желудочки через дополнительное атриовентрикулярное соединение. Электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма на 10:27:51

Fig. 2. Atrial fibrillation with conduction to the ventricles through the accessory atrioventricular connection. Electrical impulse therapy with restoration of sinus rhythm at 10:27:51

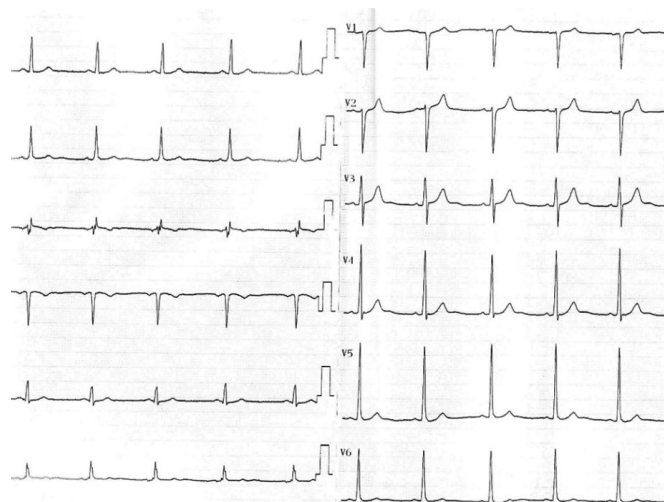


Рис. 3. ЭКГ после радиочастотной абляции. Признаки предвозбуждения отсутствуют

Fig. 3. ECG after radiofrequency ablation. Signs of pre-excitation are absent

Дебют фибрилляции предсердий (как и других нарушений сердечного ритма) в том числе и у молодых пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, широко известен. Согласно некоторым авторам, ФП диагностируется практически у каждого пятого пациента с COVID-19 [7].

Данный клинический случай также порождает и другие вопросы: всегда ли сочетание синдрома WPW и фибрилляции предсердий приводит к внезапной сердечной смерти и какова вероятность подобного исхода; есть ли связь между ДАВС и ФП; какова распространенность ФП у пациентов с ДАВС; насколько эффективна РЧА по поводу ДАВС и др.

Как часто сочетаются синдром WPW и фибрилляция предсердий?

ФП при синдроме WPW встречается гораздо чаще (от 9 до 38% [8] и даже 50% по данным [9]), чем в общей популяции. С.Е. Мамчур [4] констатирует, что патогенез этого феномена до сих пор четко не установлен.

Возможно предположить, что к развитию ФП у пациентов с ДАВС могут приводить как структурно-анатомические особенности, так и электрофизиологические свойства миокарда, измененные ДАВС.

Ряд исследователей при оценке опасности ДАВС уделяет внимание электрофизиологическим свойствам миокарда и ЭКГ-признакам. Так А.А. Чернова [3] предполагает, что развитие ФП при синдроме WPW, по-видимому, связано с коротким эффективным рефрактерным периодом (ЭРП) клеток миокарда предсердий и нарушением внутри- и межпредсердной проводимости.

Della Bella и соавт. [10] обнаружили, что антероградный ЭРП ДАВС был значительно короче у пациентов с WPW со спонтанной ФП, чем у пациентов без спонтанной ФП.

В одном из исследований установлено, что ранняя реполяризация, проявляющаяся на ЭКГ сразу после абляции ДАВС, в 62,9% случаев тесно связана с рецидивом ФП у пациентов с ФП в анамнезе. При этом наиболее чувствительными (42,9%) оказались отведения II, III, aVF [11].

В одной из публикаций J.-Т. Wu [8] пришел к выводу, что более склонны к развитию ФП пациенты с далеко зашедшей межпредсердной блокадой (advanced interatrium block), под которой понимают увеличение длительности зубца P > 120 мс, сопровождающееся двухфазной ($\pm$) морфологией в нижних отведениях на поверхностной ЭКГ в 12 отведениях, вызванной блокадой проведения импульса по пучку Бахмана. Косвенно это подтверждается тем, что абляция по поводу ФП у пациентов после РЧА ДАВС уменьшает частоту возникновения ФП только у пациентов с далеко зашедшей межпредсердной блокадой [12].

Также многие исследователи пытались выяснить, существует ли более склонная к развитию ФП локализация ДАВС. По некоторым данным это правое заднесептальное расположение ДАВС, а также эпикардальная локализация в области венозного коронарного синуса [13]. Другие исследователи не обнаружили закономерностей,

связанных с особенностями анатомического расположения ДАВС, утверждая, что сам ДАВС может играть важную роль в инициации ФП [8].

В своем анализе Debasis Acharya [13] предполагает также ассоциацию ФП с дивертикулом венозного коронарного синуса и множественными ДАВС.

При этом успешная РЧА с купированием проведения по ДАВС не уменьшает вероятность ФП: риск фибрилляции предсердий после РЧА ДАВС остается выше в группе WPW, чем в фоновой популяции, тогда как долгосрочная смертность в группе WPW аналогична фоновой популяции [14].

В этом плане интересно то, что растет количество научных данных об аутоиммунной природе возникновения ФП, в частности — обнаружение у 60% больных ФП циркулирующих антител к тяжелой цепи миозина [4].

Вероятность внезапной сердечной смерти у пациента с синдромом WPW

А.В. Ардашев [15] отмечает, что внезапная сердечная смерть (ВСС) как первое клиническое проявление синдрома WPW хорошо документирована, и ФП с быстрой реакцией желудочков является ее основным механизмом.

Частота случаев внезапной смерти среди пациентов с синдромом WPW варьирует от 0,15 до 0,39% в течение периода динамического наблюдения от 3 до 10 лет [5].

В целом в большинстве публикаций представлены данные примерно этого порядка. По данным С.Е. Мамчура [4] случаи ВСС у больных синдромом WPW редки (менее чем 6 случаев на 1000 пациентов (0,6%) в год) и, как правило, связаны с возникновением предсердных тахикардий (в первую очередь — ФП с частым антероградным проведением по ДАВС. Другие авторы также отмечают, что риск ВСС среди пациентов с синдромом WPW выше общепопуляционного и составляет от 0,15 до 0,39%, [1, 15], около 0,6% [4] и даже 0,071% в общей группе и 0,02% в группе лиц 20–24 лет [3].

Такой невысокий риск ВСС косвенно подтверждается тем, что пациенты с синдромом предвозбуждения доживают до преклонного возраста. В одном из опубликованных клинических случаев [16] говорится о 81-летнем пациенте с пароксизмом ФП и быстрым антероградным проведением на желудочки.

По мере накопления данных «паническое» отношение к ВСС у пациентов с синдромами предвозбуждения снижается. Наиболее современные данные показали, что синдром WPW на самом деле является редкой причиной ВСС даже у детей и молодежи и составляет всего 3,6 на 10 млн человеко-лет (или маловероятные 26 на 10 млн человеко-лет, если все отрицательные при аутопсии ВСС будут считаться вызванными предвозбуждением) [17].

Факторы, влияющие на риск ВСС

Высокий риск ВСС большинство авторов ассоциирует с коротким ЭРП ДАВС. Потенциально опасной величиной ЭРП традиционно считается 250 мс и менее [4].

Кроме короткого рефрактерного периода ДАВС (< 250 мс), обеспечивающего быструю желудочковую ре-

акцию при ФП, к факторам риска потенциально опасных для жизни аритмических явлений при синдроме WPW различные авторы [4, 15, 18] относят: индуцируемость тахикардии (АВРТ и/или ФП) в ходе электрофизиологических исследований, короткий интервал RR во время ФП (< 250 мс), множественные ДАВС, мужской пол, возраст и обмороки в анамнезе.

Так же, по данным С.Е. Мамчур [4], существуют и факторы, снижающие риск ВСС: преходящий характер антероградного проведения по ДАВС и исчезновение преэкситации на фоне физической нагрузки.

Эффективность РЧА по поводу синдрома WPW

Эффективность процедуры РЧА в лечении атриовентрикулярных *re-entry* (АВРТ) и атриовентрикулярных узловых *re-entry* (АВУРТ) тахикардий составляет более 95% [3].

Экстренная терапия

Национальные клинические рекомендации «Наджелудочковые тахикардии» от 2020 г. [5] считают ФП с проведением по ДАВС показанием для неотложной ЭИТ, а использование препаратов, влияющих на АВ-узел (АТФ, верапамила, дилтиазема, бета-адреноблокаторов или дигоксина), недопустимым.

При этом следует учитывать, что, по сообщениям некоторых авторов, даже R-синхронизированная кардиоверсия может не сработать корректно при высокой ЧСС и привести к фибрилляции желудочков [19].

В этом аспекте интересен опыт Jiameng Ren и соавт. [9], которые проводили купирование гемодинамически незначимых ФП с проведением на желудочки по ДАВС амиодароном и не получили ни одного осложнения. Авторы предполагают, что в предыдущих исследованиях (результаты которых и привели к запрету использования амиодарона у пациентов с ФП и синдромом WPW) побочные эффекты развивались у пациентов, которые к началу лечения уже были гемодинамически нестабильными и имели высокую результирующую частоту сокращений желудочков.

Постоянная медикаментозная терапия

Хотя методом выбора для лечения манифестирующего синдрома WPW является РЧА, иногда бывают случаи, когда РЧА невозможна.

В таком случае национальные клинические рекомендации [5] в качестве препарата выбора рекомендуют пропафенон, а в случае отсутствия преэкситации вне пароксизма у пациента с ортодромной СВТ — бета-адреноблокатор или блокатор кальциевых каналов.

Заключение

Представленный обзор литературы подтверждает идею о том, что ВСС у бессимптомных пациентов с ДАВС далеко не частое явление. В то же время ни одному лечащему врачу не захочется брать на себя ответственность за возможную смерть человека, который может быть молодым и во всех других отношениях здоровым.

Кроме статистически предсказанного риска ВСС феномен WPW в реальной жизни пациента может являться ограничением не только для занятий определенной профессией или хобби, но даже для получения медицинской помощи в плановом и экстренном порядке. Например, затруднения могут возникнуть при оценке ЭКГ у пациента с измененной геометрией деполяризации миокарда, вызванной ДАВС и подозрением на острый коронарный синдром. Назначение медикаментозной терапии (в том числе антиаритмической) по поводу фоновых заболеваний тоже может быть затруднено, в т.ч. и ввиду их возможных проаритмогенных свойств.

Авторский коллектив, приводя данный клинический случай, хочет призвать практикующих врачей к настороженности в отношении бессимптомных пациентов с ДАВС, их активному выявлению, обследованию и определению показаний к операции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и соавт. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2009;10. [Ardashev A.V., Rybachenko M.S., Zhelyakov E.G. et al. Wolff–Parkinson–White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology*. 2009;10. (In Russian)].
2. Sapra A., Albers J., Bhandari P. et al. Wolff–Parkinson–White syndrome: a master of disguise. *Cureus*. 2020;12(6) e8672. DOI: 10.7759/cureus.8672
3. Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (литературный обзор). *РМЖ*. 2017;4:269–272. [Chernova A.A., Matyushin G.V., Nikulina S.Y. Wolff–Parkinson–White syndrome (literature review). *RMJ*. 2017;4:269–272. (In Russian)].
4. Мамчур С.Е., Ардашев А.В. Внезапная сердечная смерть и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. *Клиническая практика*. 2014;4. [Mamchur S.E., Ardashev A.V. Sudden cardiac death and Wolff–Parkinson–White syndrome. *Clinical practice*. 2014;4. (In Russian)].
5. Клинические рекомендации «Наджелудочковые тахикардии». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2020. [Clinical recommendations of Supraventricular tachycardia. Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2020. (In Russian)].
6. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Сыркин А.Л. и соавт. Естественное течение суправентрикулярных тахикардий, манифестировавших в детском возрасте. *Вестник аритмологии*. 2002;29. [Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Syrkin A.L. et al. The natural course of supraventricular tachyarrhythmias, manifested in childhood. *Bulletin of Arrhythmology*. 2002;29. (In Russian)].
7. Стеклов В.И., Морозова Н.В., Силантьева Л.Б. и др. О нарушениях ритма сердца у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Военно-медицинский журнал*. 2022;10. [Steklov V.I., Morozova N.V., Silantieva L.B. and others. Cardiac arrhythmias in patients with coronavirus infection. *Military Medical Journal*. 2022;10. (In Russian)].
8. Wu J.-T., Zhao D.-Q., Li F.-F. et al. Advanced interatrial block predicts recurrence of atrial fibrillation after accessory pathway ablation in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Clin. Cardiol*. 2019;42:806–811. DOI: 10.1002/clc.23222
9. Jiameng Ren, Yanmin Yang, Jun Zhu et al. The use of intravenous amiodarone in patients with atrial fibrillation and Wolff–Parkinson–White syndrome. *PACE*. 2021;44(1). DOI: 10.1111/PACE.14113
10. Della Bella P., Brugada P., Talajic M. et al. Atrial fibrillation in patients with an accessory pathway: Importance of the conduction properties of the accessory pathway. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991;17:1352–1356

11. Mu Chen, Qunshan Wang, Jian Sun et. al. Early repolarization in the inferior leads after accessory pathway ablation is highly correlated with atrial fibrillation in Wolff–Parkinson–White syndrome. *Journal of Cardiology*. 2020;75:323–329. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.07.017
12. Wu J.-T., Zhao D.-Q., Li F.-F. et al. Effect of pulmonary vein isolation on atrial fibrillation recurrence after accessory pathway ablation in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Clin. Cardiol.* 2020;43:1511–1516. DOI: 10.1002/clc.23470
13. Debasis Acharya, Sameer Rane, Shomu Bohora et. al. Incidence, clinical, electrophysiological characteristics and outcomes of patients with Wolff–Parkinson–White syndrome and atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2020;20:3e7. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.12.015
14. Borregaard R., Lukac P., Gerdes C. et. al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *Europace*. 2014. DOI: 10.1093/europace/eu176
15. Nunes A., Lebreiro A., Campelo M. et. al. Iatrogenic ventricular fibrillation in Wolff–Parkinson–White syndrome. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2022;41:973.e1-973.e4. DOI: 10.1016/j.repc.2019.06.008
16. HongYee L., LeeYee L., KuanYee L. Фибрилляция предсердий с синдромом предвозбуждения у пациента в возрасте 81-го года: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2023;30(4): e16–e19. [Hong Yi L., Lee Ye e L., KuanYee L. Atrial fibrillation with pre-arousal syndrome in an 81-year-old patient: a clinical case. *Bulletin of Arrhythmology*. 2023;30(4): e16–e19. (In Russian)]. DOI: 10.35336/VA-121
17. Vatasescu, R.G., Paja, C.S.; Sus, I.et. al. Wolf–Parkinson–White Syndrome: Diagnosis, Risk Assessment, and Therapy — An Update. *Diagnostics*. 2024, 14, 296. DOI: 10.3390/diagnostics14030296
18. Andy Kieu, Vikram Nangia. Atrial fibrillation in Wolff–Parkinson–White Syndrome. *JACC: Case reports*. 2019;1(3). DOI: 10.1016/j.jaccas.2019.07.032
19. Syuhei Ikeda, Yoshimori An, Masami Yanagisawa. Iatrogenic ventricular fibrillation caused by in appropriately synchronized

cardioversion in a patient with pre-excited atrial fibrillation: A case report. *Journal of Cardiology Cases*. 2021;23:31–34. DOI: 10.1016/j.jccase.2020.08.014

Поступила 26.08.2024

Принята в печать 17.09.2024

Информация об авторах

Стеклов Владимир Иванович — д-р мед. наук, доцент, заведующий центром интервенционной кардиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФКУ «ЦВКГ имени П.В. Мандрыка» Минобороны России
Лепендин Сергей Олегович — врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца ФКУ «ЦВКГ имени П.В. Мандрыка» Минобороны России

Морозова Наталья Владимировна — заведующая кабинетом функциональной диагностики центра интервенционной кардиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФКУ «ЦВКГ имени П.В. Мандрыка» Минобороны России

Information about the authors

Vladimir I. Steklov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Center for Interventional Cardiology, Arrhythmology and Electrocadiostimulation of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

Sergey O. Lependin — cardiovascular surgeon at the Department of X-ray Surgical Methods for the Diagnosis and Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

Natalia V. Morozova — Head of the Functional Diagnostics Office at the Center for Interventional Cardiology, Arrhythmology and Electrocadiostimulation of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

Дискуссия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Самородская И.В., Какорина Е.П., Котов С.В.

НЕСООТВЕТСТВИЕ ПОВОДОВ ОБРАЩЕНИЯ В ПОЛИКЛИНИКУ И ПРИЧИН СМЕРТИ БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ «НЕОПРЕДЕЛЕННЫХ» БОЛЕЗНЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

В мире растет число пациентов с наличием нескольких заболеваний, что приводит к проблемам выбора первоначальной причины смерти (ППС). Часто в медицинском свидетельстве о смерти (МСС) в качестве ППС указаны нозологически не обоснованные коды. **Цель исследования:** изучить причины обращения за амбулаторной медицинской помощью пациентов, у которых после смерти в качестве ППС указаны энцефалопатия неопределенная (G93.4), церебральная киста (G93.0) и сенильная дегенерация головного мозга (G31.1); обсудить возможные причины указания данных кодов в качестве ППС. **Материал и методы.** Данные электронной базы данных Главного управления ЗАГС Московской области (система ЕГР ЗАГС МО) и электронных медицинских карт (ЭМК) из амбулаторных поликлинических учреждений (АПУ) за 2020–2021 гг. Всего в МСС зарегистрировано 15 741 случаев с указанием в качестве ППС кодов G93.4, G93.0 и G31.1, из них 11 678 (74,2%) обращались в АПУ. **Результаты.** Не зарегистрировано случаев обращений в АПУ, при которых единственной причиной были коды G93.4, G93.0 и G31.1. Почти 80% пациентов, которым после смерти в качестве ППС указан один из трех кодов (G93.4, G93.0 и G31.1), обращались в АПУ более 1 раза. Среднее число обращений в АПУ по любому поводу составило $6,8 \pm 8,8$. Почти у 70% зарегистрированы болезни системы кровообращения (БСК) (из них 42,9% — цереброваскулярные болезни), рак — 7,2%; сахарный диабет — 5,3%; болезни нервной системы (БНС) — 8,8%; 11% — COVID-19. Подавляющее большинство смертей по коду ППС G31.1 и G93.4 регистрировалось в возрасте от 75 до 95 лет (84 и 77,5% соответственно), по коду ППС G93.0 — 63,2%. В каждой подгруппе умерших преобладали женщины, средний возраст которых ($84,6 \pm 8,1$ года) был выше, чем мужчин ($78,5 \pm 10,8$ года). **Выводы.** Коды G93.4, G93.0 и G31.1 в качестве ППС используются в подавляющем большинстве случаев в пожилом возрасте на фоне неоднократного обращения за поликлинической помощью и multimorbидной патологией. Недостаточно просто запретить их использование, необходима согласованная позиция специалистов по выбору корректной ППС (и соответствующего кода) при multimorbидной нежизнеугрожающей патологии у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: причина смерти; multimorbидность; кодирование.

Для цитирования: Самородская И.В., Какорина Е.П., Котов С.В. Несоответствие поводов обращения в поликлинику и причин смерти больных, умерших от «неопределенных» болезней нервной системы. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):152–158.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-152-158>

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна — e-mail: samor2000@yandex.ru

Irina V. Samorodskaya, Ekaterina P. Kakorina, Sergey V. Kotov

DISCREPANCY BETWEEN REASONS FOR POLYCLINIC VISITS AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WHO DIED FROM “UNDETERMINED” NERVOUS SYSTEM DISEASES

Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

The number of patients with multiple diseases is increasing globally, leading to challenges in determining the primary cause of death (PCD). Often, the medical death certificate (MDC) lists nosologically unjustified codes as the PCD. **The aim of this study** is to investigate the reasons for outpatient medical visits by patients whose PCD after death was recorded as unspecified encephalopathy (G93.4), cerebral cyst (G93.0), and senile degeneration of the brain (G31.1); and to discuss possible reasons for these codes being listed as the PCD. **Material and methods.** Data from the electronic database of the Main Directorate of the Civil Registry Office of the Moscow Region (USR system of the Civil Registry Office of the Moscow Region) and electronic medical records (EMR) from outpatient clinics (APU) for 2020–2021. In total, 15,741 cases were registered in the MCC with codes G93.4, G93.0 and G31.1 indicated as UCD, of which 11,678 (74.2%) applied to the APU. **Results.** There were no recorded instances where the sole reason for outpatient visits was codes G93.4, G93.0, and G31.1. Nearly 80% of patients who had one of these three codes listed as PCD after death had visited outpatient clinics more than once. The average number of outpatient visits for any reason was 6.8 ± 8.8 . Almost 70% had registered cardiovascular diseases (CVD) (of which 42.9% were cerebrovascular diseases), cancer accounted for 7.2%; diabetes mellitus for 5.3%; and nervous system diseases (NSD) for 8.8%; while 11% were related to COVID-19. The overwhelming majority of deaths coded as PCD G31.1 and G93.4 occurred in individuals aged 75 to 95 years (84% and 77.5%, respectively), while for code G93.0 it was 63.2%. In each subgroup of deceased individuals, women predominated, with an average age (84.6 ± 8.1 years) higher than that of men (78.5 ± 10.8 years). **Conclusions.** Codes G93.4, G93.0, and G31.1 as PCD are predominantly used in older age groups against a backdrop of repeated outpatient visits and multimorbidity. It is insufficient to simply prohibit their use; a coordinated position among specialists is necessary to select the appropriate PCD (and corresponding code) in cases of non-life-threatening multimorbidity in elderly individuals.

Key words: cause of death; multimorbidity; coding.

For citation: Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Kotov S.V. Reasons for medical care outpatient who died from “unspecified” diseases of the nervous system. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):152–158. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-152-158>

For correspondence: Irina V. Samorodskaya — e-mail: samor2000@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.07.2024

Accepted 17.09.2024

При сравнении российских региональных стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) в 2013 и 2022 гг. от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и болезней нервной системы (БНС) была выявлена тенденция к снижению СКС от ЦВБ и рост СКС от БНС [1]. Полученные результаты могли быть связаны как с общемировой тенденцией к росту нейродегенеративной патологии, так и особенностями заполнения медицинских свидетельств о смерти (МСС) и процессом «перемещения смертности» для «улучшения» статистики смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Дальнейший анализ причин смерти пациентов от болезней нервной системы (БНС, класс G) по данным МСС показал, что в большинстве случаев в качестве кодов первоначальной/основной причины смерти (ППС) были использованы нозологически не обоснованные, недостаточно четко определенные «заболевания» из рубрики «Другие нарушения нервной системы» (G90–G99), причем 66% от всех случаев смерти в данном классе у женщин и мужчин приходилось на «энцефалопатию неуточненную» (G93.4), 10,5% — «церебральную кисту» (G93.0), а также 6,5% — «сенильную дегенерацию головного мозга неуточненную» (G31.1) [2]. Высокая доля смертей от перечисленных причин вызывает сомнение в правильности установки ППС, поскольку такие коды не могут рассматриваться как самостоятельные заболевания, а, следовательно, причины смерти. Большинство умерших от данных причин были лицами пожилого и старческого возраста, и можно было предположить, что использование таких кодов для ППС было связано с мультиморбидностью. У лиц с мультиморбидной патологией выделить ведущее заболевание зачастую сложно, поэтому интересным и практически важным является попытка анализа обращения таких пациентов в амбулаторные поликлинические учреждения (АПУ) в течение последнего года жизни. Такой анализ может позволить выявить ведущие механизмы, приведшие к смерти у этой группы лиц, поскольку именно усугубление имеющейся патологии могло служить как причиной обращения в АПУ, так и последовавшего летального исхода.

Цель исследования: изучить причины обращения за амбулаторной медицинской помощью пациентов, у которых после смерти в качестве первоначальной причины смерти указаны энцефалопатия неопределенная (G93.4), церебральная киста (G93.0) и сенильная дегенерация головного мозга (G31.1); обсудить возможные причины указания данных кодов в качестве ППС.

Материал и методы

По данным электронной базы данных Главного управления ЗАГС Московской области (система ЕГР ЗАГС МО), основанной на МСС за 2021 г., на первом этапе исследования отобраны все случаи, в которых в качестве ППС указаны заболевания (исключены в качестве ППС коды внешних причин, травм и отравлений) — всего 109 126 случаев. Предоставленные по запросу данные не содержали информацию о проведении или отсутствии патологоанатомического исследования.

Поскольку на текущий момент не существует единой медицинской базы данных, содержащей информацию о всех амбулаторных и госпитальных случаях обращения населения Московской области в медицинские организации, то исходя из текущих возможностей и в целях настоящего исследования к базе данных умерших из электронных медицинских карт (ЭМК) подобрана информация об обращениях этих же лиц за медицинской помощью в АПУ Московской области в течение 2020–2021 гг., всего 86 556 (79,3%). Лишь 20,7% не имели обращений в АПУ за рассматриваемый период.

Данные включали пол, возраст, коды всех причин обращений за амбулаторной медицинской помощью. Общее число причин обращения за амбулаторной медицинской помощью оценивалось на основании 4-значных кодов МКБ; группировка 4-значных кодов МКБ-10 проведена по следующим группам заболеваний: болезни нервной системы (БНС), из них энцефалопатии неопределенной (G93.4), церебральной кисты (G93.0) и сенильной дегенерации головного мозга (G31.1), злокачественные новообразования (ЗНО), болезни системы кровообращения (БСК) из них — ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярные болезни (ЦВБ), COVID-19.

Для проведения анализа использовались пакеты SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft). Сравнение количественных показателей в 2 группах проведено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, в 3 группах — с помощью дисперсионного анализа и коррекцией по методу Бонферрони при парных сравнениях.

Результаты

Выявлен 15 741 случай регистрации в МСС в качестве ППС кодов энцефалопатии неопределенной (G93.4), церебральной кисты (G93.0) и сенильной дегенерации головного мозга (G31.1), 11 678 из них обращались за амбулаторной медицинской помощью по различным причинам.

Среднее число обращений в АПУ по любому поводу составило $6,8 \pm 8,8$, а среднее число уникальных 4-значных кодов составило $3,9 \pm 3,4$. В табл. 1 представлены данные в зависимости от кода ППС, причем 21% из лиц, которым после смерти в качестве ППС указан один из трех кодов (G93.4, G93.0 и G31.1), обращались с АПУ только 1 раз, в то время как 79% пациентов (9210) — более 6 раз в среднем, причем максимальное число обращений — 191 раз за год при ППС G93.4.

Сходная тенденция наблюдалась и в отношении числа 4-значных кодов: лишь у 26% был зарегистрирован 1 код, тогда как у 74% (8635 лиц) в качестве причин обращения были указаны более трех 4-значных кодов, при этом так же наибольшее число (34 кода) отмечено у лиц с ППС G93.4.

Почти у 70% лиц были зарегистрированы обращения в связи с БСК в 2020–2021 гг., причем 43% обращались в АПУ по поводу ЦВБ (табл. 2), при этом лишь 4,6% —

Таблица 1. Число обращений и число 4-значных кодов МКБ-10 зарегистрированных в АПУ в связи с обращением у пациентов, впоследствии умерших от «энцефалопатии неопределенной» (G93.4), «церебральной кисты» (G93.0) и «сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1)

Table 1. Number of Visits and Number of 4-Digit ICD-10 Codes Registered in the Outpatient Clinics Related to Visits by Patients Who Subsequently Died from “Undetermined Encephalopathy” (G93.4), “Cerebral Cyst” (G93.0), and “Senile Degeneration of the Brain” (G31.1)

Код ППС ICD Code	Среднее число обращений Average Number of Visits	Максимальное число обращений Maximum Number of Visits	Число и % лиц, обратившихся в АПУ только 1 раз Number and % of Individuals Who Visited Outpatient Clinics Only Once		Среднее число 4-значных кодов МКБ-10 Average Number of 4-Digit ICD- 10 Codes	Максимальное число 4-значных кодов МКБ Maximum Num- ber of 4-Digit ICD-10 Codes	Количество лиц, у которых зарегистрирован только 1 4-значный код МКБ при обращении в АПУ Number of Individuals with Only 1 4-Digit ICD Code Registered During Outpatient Visits	
			n	%			n	%
G31.1 (1072)	$6,2 \pm 7,3$	58	235	21,9	$3,7 \pm 3,2$	23	292	27,2
G93.0 (1325)	$6,4 \pm 7,9$	68	298	22,5	$3,7 \pm 3,2$	29	348	26,3
G93.4 (9281)	$6,9 \pm 9,1$	191	1935	22,8	$3,9 \pm 3,4$	34	2403	25,9

Таблица 2. Основные группы причин обращения в АПУ в последующем умерших от «энцефалопатии неопределенной» (G93.4), «церебральной кисты» (G93.0) и «сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1)

Table 2. Main Groups of Reasons for Visits to Outpatient Clinics by Patients Who Subsequently Died from “Undetermined Encephalopathy” (G93.4), “Cerebral Cyst” (G93.0), and “Senile Degeneration of the Brain” (G31.1)

Причины смерти (ППС) Cause of Death (ICD)	G31.1 (1072)		G93.0 (1325)		G93.4 (9281)		Всего (3 кода, 11 678 человек) Total (3 codes, 11,678 individuals)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Причины обращения в АПУ Reasons for Visits to Outpatient Clinics								
БСК CD	738	68,8	983	74,2	6372	69	8093	69,3
АГ AH	412	38,4	509	38,4	3608	38,9	4529	38,8
ИБС IHD	210	19,6	236	17,8	1804	19,4	2250	19,3
ЦВБ CVD	469	43,8	684	51,6	3859	41,6	5012	42,9
ОНМК ACVA	40	3,7	121	9,1	378	4,1	539	4,6
БНС DNS	77	7,2	100	7,5	853	9,2	1030	8,8
ЗНО MN	60	5,6	68	5,1	714	7,7	842	7,2
COVID-19	122	11,4	147	11,1	1089	11,7	1358	11,6
Сахарный диабет Diabetes Mellitus	52	4,9	80	6,0	492	5,3	624	5,3
Всего БСК+ЗНО+БНС+COVID-19+ сахарный диабет Total CD+MN+DNS+COVID-19+ Diabetes Mellitus	822	76,7	1060	80,0	7148	77,0	9030	77,3

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЦВБ — цереброваскулярные болезни; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; БНС — болезни нервной системы; ЗНО — злокачественные новообразования.

Note: CD — circulatory disorders, AH — Arterial Hypertension; IHD — Ischemic Heart Disease; CVD — Cerebrovascular Diseases; ACVA — Acute Cerebrovascular Accident; DNS — Diseases of the Nervous System; MN — Malignant Neoplasms.

Дискуссия

в связи с ОНМК. Не было отмечено случаев, когда в качестве единственной причины обращения за медицинской помощью в АПУ были зарегистрированы «энцефалопатия неопределенная» (G93.4), «церебральная киста» (G93.0) или «сенильная дегенерация головного мозга (G31.1)».

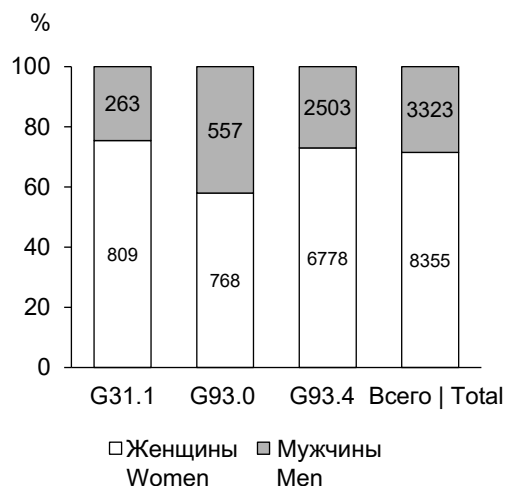
Обращает внимание, что из класса БНС «энцефалопатия неопределенная» (G93.4) регистрировалась в АПУ у 2,5% (290) пациентов; у 8 (0,1%) — «церебральная киста» (G93.0), но случаев прижизненной регистрации «сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1) не было отмечено.

Средний возраст умерших от «сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1) составил $84,8 \pm 7,2$ года (минимум — 49, максимум — 100), «церебральной кисты» (G93.0) — $79,21 \pm 10,2$ года (минимум — 26, максимум — 104) и «энцефалопатии неопределенной» (G93.4) — $83,16 \pm 9,4$ года (минимум — 20, максимум — 107), различия между группами статистически значимы ($p < 0,0001$). Подавляющее большинство смертей по коду ППС G31.1 и G93.4 регистрировалось в возрасте от 75 до 95 лет (84 и 77,5% соответственно), по коду ППС G93.0 — 63,2%. У пациентов с ППС «церебральная киста» (G93.0) отмечено наибольшее число обращений в АПУ по поводу ОНМК — 9,1%. ($p < 0,001$) по сравнению с умершими от «сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1) и «энцефалопатии неопределенной» (G93.4).

В каждой подгруппе умерших преобладали женщины (см. рисунок), причем средний возраст женщин ($84,6 \pm 8,1$) был выше, чем у мужчин ($78,5 \pm 10,8$). И среди женщин ($85,7 \pm 6,8$), и среди мужчин ($82,4 \pm 8,2$) наиболее высокие показатели среднего возраста зарегистрированы в случае регистрации ППС кода G31.1. Средний возраст обратившихся 1 раз в АПУ по любой причине составил $83,7 \pm 9,1$ года, в случае обращения в АПУ больше 1 раза — $82,6 \pm 9,5$ года.

Обсуждение

Прслеживаемая во всем мире тенденция старения населения естественно сопровождается увеличением числа БСК, растет число пожилых и старых людей, у которых БСК развиваются в результате физиологических изменений при старении. Считается, что более 70% людей в возрасте 70 лет и старше страдают различными БСК, причем у двух третей этой возрастной популяции развиваются также сопутствующие заболевания, не связанные с БСК, то есть формируется не только полиморбидная/коморбидная (наличие двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой), но и мультиморбидная патология (сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного человека, в котором ни одна из патологий не выделяется как основная и не взаимосвязана патогенезом) [3–5]. Таким образом, мультиморбидность у лиц пожилого и старческого возраста является не исключением, а скорее правилом. Эта демографическая тенденция ставит перед медицинским сообществом вопросы не только определения ведущей нозологии, изменения лечебной парадигмы, но и определения ППС при летальном исхо-



Распределение по полу обращающихся в АПУ и умерших от сенильной дегенерации головного мозга» (G31.1), церебральной кисты (G93.0) и «энцефалопатии неопределенной» (G93.4)

Gender distribution of those who applied for outpatient clinics and died from senile brain degeneration (G31.1), cerebral cysts (G93.0), and indeterminate encephalopathies (G93.4)

де. Значимость этой проблемы не следует недооценивать, поскольку ее решение необходимо для планирования развития здравоохранения, коррекции программ организации медицинской помощи, определения демографической политики, примером чего служит концепция политики активного долголетия в национальном проекте «Демография». Поэтому выявление истинной ППС, насколько это возможно в каждом конкретном случае, является важной предпосылкой для внесения изменений в существующие концепции медицинской помощи.

В нашем исследовании показано, что большинство умерших имели мультиморбидную патологию и неоднократно обращались за поликлинической помощью. В качестве примера приведем данные женщины, умершей в 87 лет, у которой в качестве ППС была указана энцефалопатия неуточненная (G93.4). Однако в течение 2020–2021 гг. у нее было зарегистрировано 191 обращение в АПУ: гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности (код I11.9 — 62 обращения), энцефалопатия неуточненная (G93.4 — 36), атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1 — 21), другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8 — 12), цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9 — 3), другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G90.8 — 1), первичная открытоугольная глаукома (H40.1 — 1), процедура не выполнена по неуточненной причине (Z53.9 — 1), острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная (J06.9 — 1), хронический атрофический гастрит (K29.4 — 1), хронический поверхностный гастрит (K29.3 — 2), неопределенный колит (K52.3 — 2), другой и неуточненный синдром раздраженного кишечника (K58.8 — 3), перелом шейки бедра (S72.0 — 1), другие и неуточненные боли в области живота (R10.4 — 3), боль неуточненная (R52.9 — 7), дивертикулярная болезнь кишечника, неуточненной части, без прободения

и абсцесса (K57.9 — 9), процедура не выполнена из-за отказа больного по другим и неуточненным причинам (Z53.2 — 10), процедура не выполнена по другим причинам (Z53.8 — 14). Сложно сказать почему при наличии множественной патологии в качестве ППС была указана именно энцефалопатия неуточненная (G93.4). Следует обратить внимание и на то, что не все указанные 4-значные коды относятся к заболеваниям с клинической точки зрения. В качестве заболеваний в данном случае, вероятно, можно выделить ИБС (I25.1), гипертоническую болезнь (I11.9), цереброваскулярную болезнь неуточненную (I67.9), другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8), энцефалопатию неуточненную (G93.4), глаукому (H40.1), гастрит (2 кода), колит (K52.3), дивертикулярную болезнь кишечника (K57.9) синдром раздраженного кишечника (K58.8), перелом шейки бедра (S72.0). В описанном случае явно имели место множественные обращения за медицинской помощью с разнообразной патологией, причем таких ситуаций (множественные обращения лиц с мультиморбидной патологией) в нашем исследовании большинство. В настоящее время установлена достоверная связь между мультиморбидностью, вне зависимости от ее составляющих, и смертностью, что не аналогично повышению риска смерти при наличии определенной нозологии, поскольку мультиморбидность увеличивает риск нарушений функционирования и осложнений вследствие как взаимодействия между заболеваниями, так и между лечебными подходами [6, 7]. В то же время D. Сапоу и соавт. [8], изучавшие смертность от инфаркта миокарда, инсульта и сахарного диабета в популяции более 2 млн чел., отметили лишь незначительное увеличение риска смерти у пациентов при сочетании всех трех заболеваний, что, вероятно, можно объяснить высоким уровнем смертности от каждого заболевания из этой тройки. Но при этом авторами было отмечено значительное воздействие других нозологий из мультиморбидного спектра на уровень смертности. Поэтому, несмотря на длительное использование МКБ, многие вопросы определения ППС до сих пор остаются недостаточно согласованными. Вероятно при наличии мультиморбидной патологии причиной смерти не всегда становится одно патологическое состояние (заболевание).

Так, в нашем исследовании у 38% пациентов были зарегистрированы разные формы гипертонической болезни (артериальной гипертензии), которая считается общепризнанным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом АГ редко регистрируется в качестве первоначальной причины смерти и в России, и в других странах [9]. У большинства умерших при наличии АГ имелись фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Таким образом, очевидно, выбор и регистрация ППС зависит от подходов к ее выбору. С одной стороны, не совсем понятно, почему при наличии АГ в качестве ППС указывают энцефалопатию неопределенную, а с другой, на настоящий момент нет единых критериев указания АГ в качестве ППС при наличии у пациента АГ, даже при

проведении патологоанатомических исследований. Так, по данным исследования, выполненного в Бразилии (выборочная аутопсия 356 умерших от естественных причин старше 50 лет при условии уточнения анамнеза от врачей и близких умершего), АГ является второй ведущей ППС (25,6%), первая причина — атеросклероз (37,8%). В статье не описаны критерии установления ППС от АГ, указано только, что учитывалась информация о наличии АГ и/или применении гипотензивных препаратов и данные аутопсии [10]. В нашем исследовании [11] у больных ишемическим инсультом АГ была выявлена у 80,3%, фибрилляция предсердий — у 33,7%, сахарный диабет — у 22,3% больных, а среди умерших в остром периоде инсульта — 82,1, 57,1 и 50% соответственно, то есть половина умерших больных были мультиморбидны, но ППС была одна — инфаркт мозга (I63).

Понятие «энцефалопатия» объединяет разнородные невоспалительные диффузные поражения вещества головного мозга в результате воздействия разнообразных патологических метаболических факторов, одним из которых является хроническая ишемия головного мозга, наиболее часто обусловленная «болезнью мелких сосудов» (гипертонической ангиопатией) или множественными инфарктами головного мозга вследствие атеросклеротических стенозов [12]. Основным проявлением энцефалопатии является нарушение интегративной деятельности мозга, в результате чего возникают различные нарушения высших нервных (когнитивных) функций. С клинической точки зрения энцефалопатию можно сравнить с сердечной недостаточностью, являющейся осложнением различных заболеваний сердца, которую МКБ не рекомендует использовать в качестве ППС, но для энцефалопатии такой рекомендации в МКБ нет.

Для взрослого населения в МКБ-10 имеются только три кода энцефалопатии (исключая алкогольную и токсическую): I67.4 — «гипертензивная энцефалопатия», E51.2 — «энцефалопатия Вернике» и G93.4 — «энцефалопатия неуточненная», при этом первый и второй коды имеют четкие диагностические критерии в отличие от третьего. Но в анализируемой нами популяции у 539 пациентов в АПУ зарегистрированы случаи ОНМК (класс БСК, группа ЦВБ), однако в качестве причины смерти указан один из трех «мусорных» кодов БНС. Острый период инсульта у выживших заканчивается формированием постинсультного неврологического дефицита, что «с натяжкой» можно обозначить как энцефалопатию, и формированием кистозно-глиозных изменений в области инфаркта мозга (что можно назвать церебральной кистой), но данные проявления в соответствии с МКБ-10 являются осложнениями и должны шифроваться как I69.3 «последствия инфаркта мозга», тем не менее и энцефалопатия, и церебральная киста были указаны как ППС. Возможно, такой выбор ППС происходил и с целью некоторого снижения смертности от БСК.

Большинство пациентов, у которых в качестве причины смерти указан один из трех неопределенных кодов БНС, были старше 75 лет. Вполне вероятно, что использование данных кодов стало заменой запрещенного (не

рекомендованного) для указания в МСС в России кода R54 (старость). Так, в Японии врачи склонны записывать в МСС «умер от старости» (died of old age), если сталкиваются со смертью пожилых пациентов на фоне медленного и постепенного прогрессирующего ухудшения состояния при длительном лечении хронического заболевания [13]. Такая ситуация сохраняется, несмотря на ряд дискуссий о том, что указание «старости» как причины смерти является ошибочным, хотя данный код и понятие «старческая астения» используется в клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров [14].

С нашей точки зрения требует обсуждения еще один аспект. В публикациях последних лет часто обсуждается понятие «хрупкости» (frailty). Хрупкость рассматривается как снижение всей совокупности физических и умственных способностей человека, характеризуется снижением резервов гомеостаза, повышает уязвимость человека к стрессовым воздействиям и увеличивает риск негативных последствий, связанных со здоровьем. Таким образом, существует согласованное мнение о том, что хрупкость создает высокий риск развития негативных событий, связанных со здоровьем, в том числе — смерти от незначительных или ничтожных причин [15]. Пациенты в состоянии «хрупкости», как правило, настолько слабы, что любое незначительное нарушение здоровья или кратковременная потеря внимания со стороны тех, кто за ними ухаживает, могут привести к летальному исходу [16, 17]. Однако вопросы применения этого термина в МСС до сих пор не регламентированы.

С нашей точки зрения запрещение отдельных кодов мало изменит ситуацию. Для улучшения организации медицинской помощи и понимания причин смерти в структуре всех смертей важно определить:

- долю тех, кто умер от болезней, которые могут являться причиной смерти в любом возрасте (ИМ, ОНМК, ЗНО, травмы и т.д.); в таких ситуациях значимость медицинской помощи преобладает;
- долю тех, кто умер в пожилом возрасте от «физиологического завершения жизни».

А) доля умерших на фоне «дряхлости/хрупкости» организма в сочетании хроническими заболеваниями (которые должны указываться в части II МСС, патология, способствующая смерти, но не может быть ППС), в таких ситуациях качество и продолжительность жизни зависит в основном от ухода, и потребность в социальной помощи преобладает над потребностью в стационарном лечении.

Б) доля умерших в возрасте «здорового физиологического завершения жизни» (критерии?) через механизм внезапной смерти (учитывая, что бессмертия не существует, по-видимому, такая смерть в преклонном возрасте может подходить под определение «хорошей смерти» [18] и являться показателем качества жизни и нормальной естественной смерти).

Заключение

Учитывая все выше сказанное, вероятно следует признать нецелесообразность использования всех трех

кодов (G31.1, G93.0 и G93.4) в качестве ППС. Однако, учитывая, что значительное число смертей обозначены с использованием в качестве ППС данных кодов, будет недостаточно просто запретить их использование и расценивать как ошибочные или «мусорные» ППС. Вероятно у мультиморбидных пациентов, особенно на фоне зафиксированных состояний хрупкости и старческой астении, целесообразно проводить клинический анализ имеющейся медицинской документации о предшествующих смерти состояниях, выделить наиболее частые клинические сценарии и обосновать, какие коды в качестве ППС — непосредственной причины смерти и причины, способствующей смерти, — следует использовать. Следует одновременно включить согласованную позицию специалистов по данному вопросу в учебные программы и методические рекомендации по заполнению МСС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Какорина Е.П., Самородская И.В., Котов С.В. Показатели смертности мужчин и женщин от цереброваскулярных и нервных болезней в регионах России в 2013 и 2022 гг. *Национальное здравоохранение*. 2024;5(1):29–37. [Kakorina E.P., Samorodskaya I.V., Kotov S.V. Mortality rates for men and women from cerebrovascular and nervous diseases in the regions of Russia in 2013 and 2022. *National Health Care (Russia)*. 2024;5(1):29–37. (In Russian)]. DOI: 10.47093/2713-069X.2024.5.1.29-37
2. Самородская И.В., Какорина Е.П., Чернявская Т.К., Котов С.В. Болезни нервной системы как первоначальная причина смерти. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):135142. [Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Chernyavskaya T.K., Kotov S.V. Diseases of the nervous system as the underlying cause of death. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):135142. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2024124011135
3. Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Распространенность мультиморбидности: дискуссия о терминологии, регистрации и ее влиянии на обращение пациентов за медицинской помощью. *Тер. арх.* 2018;90(8):125–130. [Chukayeva I.I., Samorodskaya I.V., Larina V.N. The prevalence of multimorbidity: discussion about the terminology, registration and its effect on patient's health care utilization. *Ter. Arkh.* 2018;90(8):125–130. (In Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh2018908125-130
4. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65–69. [Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65–69. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69
5. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., Guthrie B., Nunes B.P., Miranda J.J. et al. Multimorbidity. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022;8(1):48. DOI: 10.1038/s41572-022-00376-4
6. Arshadipour A., Thorand B., Linkohr B., Ladwig K.H., Heier M., Peters A. Multimorbidity patterns and mortality in older adults: Results from the KORA-Age study. *Front. Nutr.* 2023;10:1146442. DOI: 10.3389/fnut.2023.1146442
7. Xiao L.X., Wang Z.Y., Li J.T., Wang H.M., Hao Y.M., Zhou P. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with all-cause and cardiovascular disease mortality among Chinese hypertensive patients. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024;21(2):211–218. DOI: 10.26599/1671-5411.2024.02.003
8. Canoy D., Tran J., Zottoli M., Ramakrishnan R., Hassaine A., Rao S. et al. Association between cardiometabolic disease multimorbidity and all-cause mortality in 2 million women and men registered in UK general practices. *BMC Med.* 2021;19(1):258. DOI: 10.1186/s12916-021-02126-x

9. Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013 по 2019 г. *Кардиология*. 2021;61(12):59–65. [Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Mortality from arterial hypertension in the regions of the Russian Federation in the period from 2013 to 2019. *Kardiologiya*. 2021;61(12):59–65. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1643
10. Coelho, Juliana Chaves, Ferretti-Rebustini, Renata Eloah de Lucena, Suemoto, Claudia Kimie, Leite, Renata Elaine Paraizo, Jacob-Filho, Wilson, & Pierin, Angela Maria Geraldo. (2019). Hypertension is the underlying cause of death assessed at the autopsy of individuals. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2019;53:e03457. DOI: 10.1590/s1980-220x2018006103457
11. Котов С.В., Исакова Е.В., Колчу И.Г., Белкина С.Н. Влияние модифицируемых факторов риска инсульта на результаты системной тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(1):21–31. [Kotov S.V., Isakova E.V., Kolchu I.G., Belkina S.N. The influence of modifiable risk factors for stroke on the results of systemic thrombotic therapy in patients in the acute period of ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(1):21–31. (In Russian)]. DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.3
12. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. [Kulesh A.A., Emelin A.Y., Bogolepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. (In Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
13. Asai K., Osugi Y. Increased Mortality of “Died of Old Age” in Japan. *J. Gerontol. Geriatr. Med.* 2022;8:135. DOI: 10.24966/GGM-8662/100135
14. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Старческая астения: клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11–46: Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Senile asthenia: clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11–46. (In Russian)]. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
15. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1216:1–7. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_1
16. Meslé, F., Vallin, J. Causes of death at very old ages, Including for supercentenarians. *Exceptional Lifespans*. 2021;69–84. DOI: 10.1007/978-3-030-49970-9_7
17. Allison R 2nd, Assadzandi S, Adelman M. Frailty: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician*. 2021;103(4):219–226.
18. Long, N.H. (2023). At the End of Life: Health, Death, and Cultural Practices. In: Liamputtong, P. (eds) Handbook of Social Sciences and Global Public Health. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-25110-8_135

Поступила 01.07.2024

Принята в печать 19.09.2024

Информация об авторах

Самородская Ирина Владимировна — д-р мед. наук, профессор, Московского областного научно-исследовательского института им. В.Ф. Владимирского; <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>

Какорина Екатерина Петровна — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, Московского областного научно-исследовательского института им. В.Ф. Владимирского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6033-5564>

Котов Сергей Викторович — д-р мед. наук, профессор Московского областного научно-исследовательского института им. В.Ф. Владимирского; <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Information about the authors

Irina V. Samorodskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>

Ekaterina P. Kakorina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; <https://orcid.org/0000-0001-6033-5564>

Sergey V. Kotov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

История медицины

Абашин В.Г.¹, Крайнюков П.Е.^{1,3}, Симоненко В.Б.², Дулин П.А.²

РУССКАЯ ЭМИГРАЦИЯ «ПЕРВОЙ ВОЛНЫ»: ВОЕННЫЕ ВРАЧИ И СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ В БОЛГАРИИ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве» Минобороны России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

В статье представлены биографические данные и данные о судьбе военных врачей и сестер милосердия в период первой волны эмиграции и их деятельности на территории Болгарии. Представлены сведения о медицинских учреждениях (госпиталях и лазаретах) Российского общества Красного Креста для оказания помощи русским эмигрантам, работе приютов и санаториев.

Ключевые слова: гражданская война; первая волна русской эмиграции; военные врачи; сестры милосердия; Болгария; София; Князево; Шипка.

Для цитирования: Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Дулин П.А. Русская эмиграция «первой волны»: военные врачи и сестры милосердия в Болгарии. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):159–164.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-159-164>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

Victor G. Abashin¹, Pavel E. Kraynyukov^{1,3}, Vladimir B. Simonenko², Pyotr A. Dulin²

RUSSIAN EMIGRATION OF THE «FIRST WAVE»: MILITARY DOCTORS AND NURSES IN BULGARIA

¹Central military clinical hospital named P. V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

The article presents biographical information and details about the fate of military doctors and nurses during the first wave of emigration and their activities in Bulgaria. It includes information about medical institutions (hospitals and infirmaries) of the Russian Red Cross Society aimed at providing assistance to Russian emigrants, as well as the work of shelters and sanatoriums.

Key words: Civil War; first wave of Russian emigration; military doctors; nurses; Bulgaria; Sofia; Knyazhevo; Shipka.

For citation: Abashin V.G., Kraynyukov P.E., Simonenko V.B., Dulin P.A. Russian emigration of the «First wave»: military doctors and nurses in Bulgaria. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):159–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-159-164>

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 24.04.2024

Accepted 18.06.2024

После 2020 г. («Одесская эвакуация» 1919 и 1920 гг., «Новороссийская эвакуация» 1920 г., «Крымская эвакуация» 1920 г.) в Болгарии оказалось около 30 тыс. беженцев из России. Значительную их часть составляли представители русской интеллигенции (ученые, писатели, врачи, инженеры и т.д.). Позднее (декабрь 1921 г.) к ним присоединился воинский контингент 1-го армейского корпуса, переведенного в страну из Галлиполи [1].

В числе русских эмигрантов в Болгарии оказалось до 200 врачей [2]. В 1921 г. они организовали «Союз русских врачей в Болгарии». Учредительное собрание состоялось 21.10.1920. Среди членов союза были известные профессора: Г.Е. Рейн, Н.М. Попов, А.Э. Янишевский, А.А. Малышев, В.И. Костямин, С.С. Абрамов, К.С. Агаджанянц, С.С. Груздев и др.

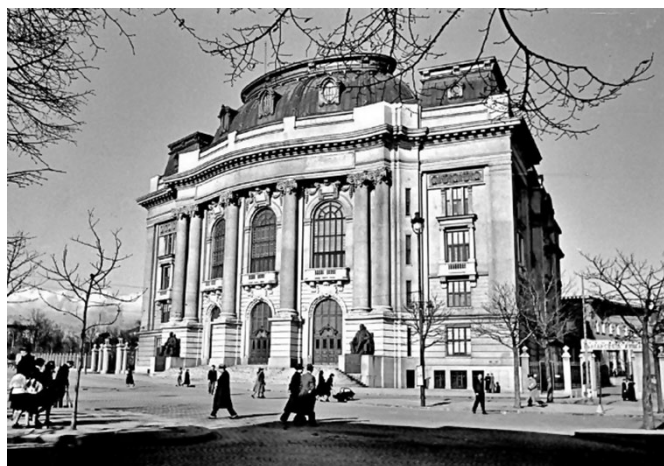
Русские врачи приняли активное участие и составили значительную долю преподавателей при образовании

в 1918 г. медицинского факультета Софийского университета им. св. Климента Охридского¹, основанного в 1888 г. В 1920-е гг. они занимали значительное число кафедр.

Заведующий кафедрой общей патологии и патологической анатомии — *Сергей Семенович (Симеонович) Абрамов* (1875, Нахичевань-на-Дону — 1951, Хэтхаун, США). Звание лекаря получил в 1899 г. На 1916 г. — коллежский советник. Доктор медицины. Прозектор Московского генерального военного госпиталя [4].

Профессор на кафедре физиологии и физиологической химии — *Анатолий Константинович Медведев* (1863–1921). Звание лекаря получил в 1888 г. На 1916 г. —

¹ Климент Охридский (ок. 840 — 27.07.916) — жил в городе Охриде в Первом Болгарском царстве, ученик славянских апостолов святых братьев Кирилла и Мефодия, болгарский и всеславянский просветитель.



*Софийский университет им. св. Климента Охридского
Sofia University "St. Kliment Ohridski"*

коллежский советник. Доктор медицины. Профессор университета, Одесса [4].

Профессор на кафедре физиологии и физиологической химии — *Василий Васильевич Завьялов* (1873–1930). Звание лекаря получил в 1896 г. На 1916 г. — статский советник. Доктор медицины. Профессор университета, Одесса [4].

Заведующий кафедрой нормальной анатомии в 1923–1933 гг. — *Ефроим Юфудович Шапшаль*, 1872 г.р. (РМС). Звание лекаря получил в 1900 г. На 1916 г. — вольноопределяющийся, Жмеринка. Доктор медицины (1917). Приват-доцент Новороссийского университета [4].

Заведующий кафедрой нормальной анатомии в 1920–1921 гг. — *Владимир Петрович Воробьев* (1876–1937).

Звание лекаря получил в 1913 г. На 1916 г. — младший врач 5-го Финляндского стрелкового полка, Санкт-Михель [4].

Заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии в 1920–1929 гг. — *Александр Федорович Маньковский* (1868–1946). Звание лекаря получил в 1890 г. На 1916 г. — коллежский советник. Доктор медицины. Профессор университета в Одессе [4].

Заведующий кафедрой психиатрии в 1922–1935 гг. *Николай Михайлович Попов* (1854–1939). Звание лекаря получил в 1878 г. На 1916 г. — действительный статский советник.

Доктор медицины. Профессор университета, Одесса [4].

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в 1920–1926 гг. *Георгий Ермолаевич Рейн* (1854–1942). Звание лекаря получил в 1874 г. Выпускник ИВМА с золотой медалью. Награжден премией Иванова, похваль-

ным листом и занесением на мраморную доску. Ученик А.Я. Крассовского. Доктор медицины (1876). Участник Русско-турецкой войны. В 1908 г. получил звание Почетного лейб-хирурга двора Его Императорского Величества и чин действительного тайного советника. Первый министр здравоохранения России [4].

В 1925 г. медицинская общественность Софии отмечала 50-летие научной, врачебной и общественной деятельности проф. Г.Е. Рейна. Болгарское правительство наградило проф. Г.Е. Рейна Орденом «За гражданские заслуги» 2-й степени.

В 1924 г. состоялся первый выпуск медицинского факультета Софийского университета.

Большинство приехавших в Болгарию русских врачей приглашались для оказания медицинской помощи местному населению в небольшие города и села.

Павлов-Сильванский Леонид Николаевич, 1881 г.р. Звание лекаря получил в 1906 г. Выпускник Императорского Московского университета. На 1916 г. — коллежский советник. Младший врач 135-го пехотного Керчь-Еникальского полка. В эмиграции в Болгарии. «Околийский» (земский) врач в Борисовграде (1920–1925). С конца 1935 г. — фабричный врач в г. Сливен [4, 5].

Ретивов Митрофан Иванович, 1868 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. На 1916 г. — коллежский советник. В эмиграции в Болгарии. В течение 6 лет работал «околийским» (земским) врачом. В эмиграции в Парагвае. В 1932–1936 гг. майор медицинской службы в парагвайской армии. Умер 19.03.1961 г. в Олгарно-Андрада, Аргентина [4–6].

Тылинский Всеволод Михайлович (1876, Полтавская губ. — 1967, София). Звание лекаря получил в 1901 г. На 1916 г. доктор медицины. Врач одиночной тюрьмы («Тюрьма одиночного заключения» — «Кресты») и заведующий городским изоляционным убежищем («Холерный дом»). В эмиграции в Болгарии. Врач в больнице в г. Фердинанде [4–6].

Мазурин Константин Митрофанович (22.02.1866, Москва — 07.02.1959, Шабач, Югославия). Звание лекаря получил в 1909 г. [4].

Кроме того, многие врачи работали в медицинских учреждениях, оказывающих помощь русским эмигрантам.

Княжево — Русский квартал в Софии

Район Княжево расположен на выезде из Софии, в юго-западной части города: «... На западном углу [русского] „треугольника“ располагался Русский инвалидный дом, вблизи села Княжево, со своей церковью Святого Пантелеймона, построенной в 1923 году. На восточном



*Георгий Ермолаевич Рейн в эмиграции в Болгарии
Georgiy Yermolaevich Rein in emigration in Bulgaria*



Владимир Петрович Воробьев (из альбома к 100-летию Харьковского университета, 1905 г.)

Vladimir Petrovich Vorobyov (from the album for the 100th anniversary of Kharkiv University, 1905)

углу в 1920–30-е годы, во дворе нашего дома на улице Черковной (ныне Евлия Челеби), дом 1, находилась больница Русского Красного Креста. На северо-западном углу “треугольника” до сих пор расположено русское кладбище, которое когда-то занимало маленький высокий участок на деревенском кладбище. Здесь хоронили обитателей Русского инвалидного дома...» [3].

Дом русских инвалидов в квартале Княжево был создан по инициативе «Союза русских инвалидов в Болгарии». Он был открыт 26.12.1920 и первоначально размещался в арендованных дачах, затем для него были возведены еще несколько построек. При доме в 1923 г. был открыт храм св. Великомученика Пантелеймона.

К 1929 г. в Инвалидном доме проживало 210 человек. Позднее при доме был организован санаторий.

На 1938 г. директором Русского инвалидного дома в Княжево являлся П.П. Белавенец.

Белавенец Петр Павлович, 1871 г.р. Поречский уезд Смоленской губ. Звание лекаря получил в 1897 г. На 1898 г. — земский врач с. Борисовщина Смоленской губ. На 1901 г. — младший врач 178-го пехотного Венденского полка в Либаве. Старший врач 2-го Крестовоздвиженского госпиталя Общины сестер милосердия Красного Креста. В составе Русского экспедиционного корпуса во Франции [4, 5].

В больнице Российского Красного Креста в районе Княжево работал *Берзин Роберт Юрьевич* (1887 — до 05.02.1950, Париж). Доктор медицины. Врач-хирург Русского Красного Креста. Врач госпиталя №4 Российского Общества Красного Креста в Галлиполи. До 1949 г. работал в Софии. Врач больницы Российского Красного Креста в Софии. Похоронен на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа («Новое русское слово». Нью-Йорк, 1950, 5 фев., № 13799) [4, 6].

По некоторым данным, в пригороде Софии в Горна Баня рядом с районом Княжево работал туберкулезный санаторий для русских беженцев (санаторий «Витоша»²), основанный *Василием Платоновичем Чумаченко*. Район знаменит своими минеральными источниками и благоприятным микроклиматом. Данных о санатории практически нет. Однако известно, что в нем работал врач *Квицинский Михаил Михайлович* (17.12.1864, СПб — 05.05.1945, София, Болгария). Звание лекаря получил в 1889 г. Выпускник ИВМА. На службе в морском ведомстве с 1889 г. [4].

Рядом с Домом инвалидов возникло православное кладбище с храмом св. Ильи, на котором хоронили пансионеров дома.

На Русском кладбище в квартале Княжево Софии захоронено 123 человека (имеются данные о фамилиях). Среди них есть врачи и сестры милосердия, участники Гражданской войны [7]:

Доброхотов Василий Иванович (1878–1962). Звание лекаря получил в 1902 г. На 1916 г. — ассистент евангелической больницы, Одесса [4].



Храм св. Пантелеймона: русская «духовная пристань» в Болгарии

The Church of St. Panteleimon: a Russian ‘spiritual haven’ in Bulgaria

Дроздов Борис Васильевич. Врач. Во ВСЮР и Русской армии в Дроздовской артиллерийской бригаде до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. в составе Дроздовского артдивизиона в Болгарии. Умер в 1972 г. [4, 5].

Старицкая Евгения Михайловна (1886–1969). Сестра милосердия. В эмиграции в Болгарии. На 01.06.1937 в приюте РОКК на Шипке [4, 8].

Степанковский Александр Иванович (1877–1958). Звание лекаря получил в 1904 г. В Русской армии — дивизионный врач 2-й Донской конной дивизии. Статский советник. Был на о. Лемнос. Корпусной врач Донского корпуса [4, 5].

Целебровская Анастасия Петровна. Сестра милосердия. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. На 28.12.1920 — старшая сестра в управлении корпусного врача 1-го армейского корпуса в Галлиполи. Осенью 1925 г. — в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. Умерла в 1957 г. [4, 5].

Чумаченко Василий Платонович (1893 г.р.). В эмиграции в Болгарии. Работал фельдшером в Русской больнице в Княжево и врачом в Сливенском округе. В его врачебный участок входило несколько сел, почти полностью населенных турками. Основатель и главный врач санатория «Витоша» для туберкулезных больных в Княжево. Умер 14.01.1940 в Софии [4, 5].

В Доме русских инвалидов в Княжево находилась и умерла сестра милосердия *Шубная Александра Ивановна* (1858–1928, Княжево). Участник Гражданской войны. В эмиграции в Болгарии. Сестра милосердия в 58-й военно-временной больницы при городах Плевен и Казанлык³. Похоронена на Центральном Софийском кладбище [4, 5, 9].

² Гора Витоша находится на западе центральной части Болгарии. На окраине Витоши расположен г. София.

³ В 1921–1922 гг. — место дислокации штаба 1-й Донской казачьей дивизии. 10 км от с. Шипка.

Госпиталь Красного Креста и Приют увечных и больных воинов на Шипке

Оборона Шипки — Шипкинского перевала через Балканский хребет (июль–декабрь 1877 г.) — стала одним из ключевых и наиболее известных эпизодов в русско-турецкой войне 1877–1878 гг. Храм-памятник Рождества Христова, или «Шипкинский монастырь» был сооружен на южной стороне Шипкинского перевала, в окрестности г. Шипка. Его строительство началось в 1885 г. по проекту архитектора А.О. Томишко и было закончено в 1902 г.

Комплекс храма-памятника состоял из церкви, монастырского корпуса, гостиницы для паломников, сиротского дома («Сиропиталище») и духовной семинарии.

09.10.1921 в помещении семинарии открылся хирургический госпиталь Российского общества Красного Креста (РОКК) на 50 коек, переведенный из Константинополя.

О внутренней жизни госпиталя на Шипке говорят строки из воспоминаний сестры милосердия Петроградской Общины им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана *Татьяны Александровны Варнек* [10].



Татьяна Александровна Варнек

Tatyana Alexandrovna Varnek

«...Они нам дали все флигели и две-три комнаты в большом здании. Там мы устроили операционную и одну палату. В полуподвальном помещении — канцелярия, где за занавеской в темном закутке поместились старший врач и Малавский, чиновник. За ней — бельевая и прачечная.

Меня назначили в бельевую. Персонала было гораздо меньше, и старшая сестра Томашайтис стала операционной сестрой. В больничном флигеле устроили палаты для туберкулезных и аптеку.

В другом полуподвальном помещении — санитары, а наверху, в небольшой квартире, в передних комнатах поместили сестер и в одной — доктора с его дамой. Из их комнаты был отдельный выход. Мы же ходили через кухню, где устроили умывалку. Наши три комнаты были проходные...» [11].

В госпитале на Шипке первоначально работали врачи и сестры милосердия, прибывшие в Болгарию из Константинополя.

Старший врач госпиталя *Брунс Вильгельм-Генрих-Александр Вильгельмович*, сестры милосердия *Екатерина Николаевна Деконская*, *Эмилия Станиславовна Томашайтис* (старшая, а затем и операционная сестра), *Наталья Степановна Плетоцкая* (в браке Фредерикс; дополнительных данных нет), княжна *Ирина Владимировна Урусова* (в зам. Ляхова).

В числе сотрудников госпиталя указан врач *Белавенец Петр Павлович* (на 1938 г. — директор Русского инвалидного дома в Княжево) и сестры милосердия.



Шипка. Русский храм-памятник с семинарией
Shipka. Russian memorial church with a seminary

Белавенец Евгения Александровна. Сестра милосердия Крестовоздвиженской Общины Красного Креста. С 02.08.1914 в составе 2-го Крестовоздвиженского госпиталя Общины сестер милосердия Красного Креста. В составе Русского экспедиционного корпуса во Франции. В эмиграции в Болгарии. До 25.11.1925 г. в приюте РОКК на Шипке [5, 10].

Зорина Александра Григорьевна (Георгиевна). Сестра милосердия Крестовоздвиженской Общины Красного Креста. С 17.08.1914 г. в составе 2-го госпиталя Общины сестер милосердия. В Первую мировую войну — в составе Русского экспедиционного корпуса во Франции. В эмиграции в Болгарии. До 25.11.1925 г. в приюте РОКК на Шипке [5, 10].

Якимова Домна Ивановна (1895 — 01.06.1969, Сен-Рафазль). Сестра милосердия. Галлиполиец. На 1925 г. — в приюте РОКК на Шипке. В списках персонала и в списке жильцов Шипкинского инвалидного дома на 1925 г. [5, 10, 12].

В числе персонала приюта указан «...капитан М.Д. Малавский (1892–1969)»: *Малавский Михаил Дмитриевич*, 08.10.1892. Выпускник юридического факультета университета св. Владимира в Киеве. Поручик лейб-гвардии Кексгольмского полка. Участник Бредовского похода. В эмиграции в Константинополе, Болгарии (на Шипке) и во Франции. Сотрудник Красного Креста. Умер 23.05.1969 в Версале, департамент Ивелин. «Похоронен на Сент-Женевьев-де-Буа на участке гвардейского объединения. Вестник Гвардейского объединения. Париж, 1969, №19. Автор некролога ротмистр Кн. А. Трубецкой» [5, 12].

Госпиталь на Шипке оказывал медицинскую помощь как русским эмигрантам, так и местным жителям. Через нескольких лет госпиталь был закрыт. Врачи и сестры милосердия госпиталя нашли новую работу в селе Шипка или разъехались по городам Болгарии и Европы.

После 1925–1927 гг. при храме-памятнике был открыт Приют для увечных воинов, рассчитанный примерно на 120 человек. В имеющихся списках приюта на 1925 г.

указаны 119 постояльцев⁴. На июль 1931 г. персонал приюта состоял из 15 человек. В числе сотрудников приюта указаны врачи и сестры милосердия [8].

Бессменным врачом приюта на протяжении долгих лет был А.И. Худяков (1882–1955). Худяков Александр Иванович, 1881 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г. Коллежский ассессор. Врач 2-го Заамурского пограничного полка. На 1916 г. — вольноопределяющийся, Москва [4]. В Гражданскую войну — в Донской армии. В 1920 г. — в Донской отдельной учебной бригаде до эвакуации Крыма. Эвакуирован на о. Лемнос. Осенью 1925 г. — в составе 3-го Донского казачьего полка в Болгарии. Коллежский советник (1921 г.). Умер 7.05.1955 в Габрово [4, 5].

В приюте работали:

Врач *Вистенгоф Николай Павлович*, 04.05.1860. Звание лекаря получил в 1887 г. В службе с 1887 г. — младший врач 97-го пехотного Лифляндского полка. С 8.02.1908 г. — старший врач Орловского Бахтина детского корпуса. Доктор медицины [4].

Врач *Солнцев Василий Афанасьевич*, 1848 г.р. Звание лекаря получил в 1874 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины. Действительный статский советник. Областной военно-медицинский инспектор, Новочеркасск, Донская область. Член правления Союза русских врачей. Заведовал общежитием Союза русских врачей в Софии. «На 1925 г. — в приюте РОКК на Шипке. Умер 19.06.1929 г. в Болгарии». Вдова: Солнцева Аделаида Сергеевна [4, 5].

Солнцева Аделаида Сергеевна. Сестра милосердия. На 1923–1924 гг. — в приюте РОКК на Шипке [5].

Керлер Фелиция Канутовна (07.04.1878 — 02.07.1939). Сестра милосердия. Галлиполиец. В составе Родовспомогательного лазарета. В эмиграции в Болгарии. В 1925 г. — в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. На 1925 г. — аптечная сестра в приюте РОКК на Шипке. Умерла 02.07.1939 в приюте РОКК на Шипке [5, 12]. Данных о месте захоронения нет.

Роман (ур. Матвеева) Екатерина Павловна (24.11.1884, Петербург — 11.10.1934). Сестра милосердия Петроградской Крестовоздвиженской общины. 03.12.1914 была направлена во 2-й Морской госпиталь, Петроград. В эмиграции в Болгарии. На 1925 г. сестра милосердия в приюте РОКК на Шипке [8, 10].

Нечаева (урожд. баронесса фон Мершейдт-Гиллс-сем) Софья Арсеньевна, 1876–1928 гг. Сестра милосердия в Крестовоздвиженской гимназии г. Пештера и в Приюте РОКК на Шипке [8, 10].

Старицкая (ур. Иванова) Евгения Михайловна (1888 г.р., СПб — 1969, София). В эмиграции в Болгарии. На 01.06.1937 — в приюте (сотрудник) РОКК на Шипке. Похоронена на кладбище в Княжево [8, 10].

Гирсамова Александра Петровна. Сестра милосердия. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. В эмиграции там же;

на 1 июля 1931 и 1 июня 1937 — сестра милосердия приюта РОКК на Шипке [10].

23.07.1934 храм-памятник Рождества Христова, принадлежащие ему здания и земли были переданы представителем СССР в собственность Болгарии.

Русское кладбище на Шипке

В 1923 г. рядом с приютом возникло православное кладбище («Руско гробище на Шипка»), на котором были похоронены десятки русских воинов (467 человек; ветераны Русско-турецкой войны 1877–1878 гг., жившие в приюте; представители Белого движения). Кладбище при храме действовало до 1936 г. С момента закрытия кладбища живших в с. Шипка русских эмигрантов хоронили на местном сельском кладбище [8].

Нечаев Александр Дмитриевич (09.06.1875, Новочеркасск — 19.11.1946, Казанлык). Звание лекаря получил в 1901 г. Старший врач 71-го сводного эвакуогоспиталя. Коллежский ассессор. В эвакуации на о. Лемнос. В 1920–1921 гг. — главный врач Донского своднополевого госпиталя №1 в Старой Загоре. С 1930 г. — областной врач с. Шипка. Умер в г. Казанлык, похоронен в с. Шипка [4–6].

В настоящее время кладбище при храме находится в запущенном состоянии. Инициативной группой было восстановлено 59 фамилий на могилах погребенных там русских воинов⁵.

В этом списке нет фамилий врачей и сестер милосердия...

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левитов М.Н. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж, 1974:669.: ил., к., портр. [Levitov M.N. Materials for the history of the Kornilov Shock regiment. Comp. M.N. Levitov. Paris, 1974:669.: ill., K., portr. (In Russian)].
2. Александровский Б.Н. Из пережитого в чужих краях [Текст]: Воспоминания и думы бывшего эмигранта. Б.Н. Александровский. Москва: Мысль, 1969:372. [Alexandrovsky B.N. From experiences in foreign lands [Text]: Memoirs and thoughts of a former emigrant. B.N. Alexandrovsky. Moscow: Mysl, 1969:372. (In Russian)].
3. Чумаченко П.В. Мои белоэмигрантские соседи. *Новый журнал*. 2011;265. [Chumachenko P.V. My white immigrant neighbors. A new magazine. 2011;265. (In Russian)].
4. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутренних Дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916:1230. [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. (In Russian)].
5. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. Волков С.В. СПб., Нева, М., ОЛМА-ПРЕСС. (ПФ Красный пролетарий). 2002:671. [16] л. портр. [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War. Volkov S.V. St. Petersburg, Neva. Moscow, OLMA-PRESS. (Red Proletarian PF). 2002:671., [16] L. portr. (In Russian)].
6. 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

⁴ http://cnvc.pf/index.php/component/bdthemes_shortcodes/...

⁵ <http://cnvc.pf/index.php/proekty/russkoe-kladbishche-na-...>

- 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)].
7. Альфавитный список имен похороненных с номерами фотографий и надписей в скобках. Источник: passion-don.org/museum/bg-kladbiste.html
 8. Бондаренко В.В. Русский некрополь на Шипке [Текст]. Вячеслав Бондаренко. Москва, Старая Басманная, 2016:686. ил., портр., факс., цв. ил. [Bondarenko V.V. Russian necropolis on Shipka [Text]. Vyacheslav Bondarenko. Moscow, Staraya Basmannaya, 2016:686 p.: ill., port., fax., color. ill. (In Russian)].
 9. Русский некрополь в Софии. Авт.-сост. Т.К. Пчелинцева, К.Д. Бендерова. Составители С.А. Рожков, В.П. Гаристов; Отв. ред. В.В. Савицкий; Вступит. статья Т.К. Пчелинцевой, К.Д. Бендеровой; Оформление К.А. Зубченко. М., Минувшее. 2011:400. [The Russian necropolis in Sofia. Author-comp. T.K. Pchelintseva, K.D. Bendereva. Compiled by S.A. Rozhkov, V.P. Garistov; Corresponding ed. by V.V. Savitsky; Intro. Article by T.K. Pchelintseva, K.D. Bendereva; Design by K.A. Zubchenko. M., The Past. 2011:400. (In Russian)].
 10. Список сестер милосердия Российского общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебные учреждения Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц: составлен по сведениям, имеющимся в Канцелярии Главного управления Российского общества Красного Креста к 1-му августа 1915 года. Петроград: Гос. тип., 1915. XVI, 924 с. [The list of nurses of the Russian Red Cross Society assigned to care for wounded and sick soldiers in medical institutions of the Red Cross, military departments, public organizations and individuals: compiled according to information available in the Office of the Main Directorate of the Russian Red Cross Society by August 1, 1915. Petrograd: State Printing House, 1915. XVI, 924 p. (In Russian)].
 11. Добровольцы [Текст]: сборник воспоминаний. [сост., вступ. ст., примеч. Т. Есиной]. Москва, Русский путь. 2014:365, [2] с., [16] л. ил., портр., факс.: ил. Татьяна Варнек. Воспоминания сестры милосердия (1912–1922) Эпилог. Осень 1921 года. Шипкинское «сидение»; Мария Бочарникова. В женском батальоне смерти (1917–1918). [Volunteers [Text]: a collection of memoirs. [comp., intro. art., note by T. Yesina]. Moscow: Russian Way, 2014:365, [2] p., [16] l. ill., port., fax.: ill. Tatiana Varnek. Memoirs of a sister of Mercy (1912–1922) Epilogue. Autumn of 1921. Shipkin's "seat"; Maria Bocharnikova. In the women's Death Battalion (1917-1918). (In Russian)].
 12. Русские в Галлиполи, [1920–1921] [Текст]: сборник статей, посвященный пребыванию 1-го Армейского корпуса Русской армии в Галлиполи. В.Ф. Баумгартен [и др.] ред. комисс.: Г.Ф. Волошин [и др.]; заставки и виньетки: В.П. Антипов [и др.]. Берлин: EAG Druck, (Тип. Е.А. Гутнова). 1923:490, [6] с., 1 л. портр.: ил., карты, табл. [Russians in Gallipoli, [1920–1921][Text]: collection of articles devoted to the stay of the 1st Army Corps of the Russian Army in Gallipoli. V.F. Baumgarten [et al.] ed. commission: G.F. Voloshin [et al.]; screensavers and vignettes: V.P. Antipov [et al.]. Berlin: EAG Druck, (Type by E.A. Gutnov). 1923:490, [6] p., 1 l. port.: ill., maps, table. (In Russian)].

Поступила 24.04.2024

Принята в печать 18.06.2024

Информация об авторах

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник 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 филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, physician of the consultative department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Pavel E. Kraynyukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Military Sciences, Associate Professor. Head of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery at RUDN University

Vladimir B. Simonenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Therapy of Emergency Conditions of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow)

Pyotr A. Dulin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy of Emergency Conditions of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow)