

01/2020



---

# Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

---

Medical Bulletin of the Main Military  
Clinical Hospital named after N.N. Burdenko

ISSN 2782 - 1730



# МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК ГВКГ им. Н.Н. БУРДЕНКО № 1, 2020



**Научно-практическое издание**  
Зарегистрировано Государственным  
комитетом РФ по печати.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации от 10 июля 2020 г.  
ПИ № ФС77-78674

**Издается ежеквартально.**

**Учредитель:**  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Главный военный клинический  
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»  
Министерства обороны Российской Федерации

**Адрес редакции:**  
105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3,  
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

**Телефон:** 8-499-263-55-55 доп. 45-06

**Корректор:** Т.В. Урсегова

**Макет и компьютерная верстка:** А.В. Фатеев

**E-mail:** gvkg.300@mail.ru

**Internet:** www.gvkg.ru

Тираж 500 экз.

Подписано в печать 20 ноября 2020 г.

Формат: 60-90 1/8

Отпечатано в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Полное и частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале  
«Медицинский вестник ГВКГ  
им. Н.Н. Бурденко», допускается только  
с письменного разрешения редакции.  
Ответственность за достоверность  
сведений, приведенных в опублико-  
ванных материалах, несут авторы статей.  
Мнение редакции может не совпадать с  
точкой зрения авторов статей.



**Главный редактор:**

Е.В. Крюков, Санкт-Петербург

**Редакционная коллегия:**

- Н.П. Потехин, Москва,
- В.А. Чернецов, Москва,
- В.А. Бобылев, Москва,
- А.К. Брижань, Москва,
- Ш.Х. Гизатуллин, Москва,
- Д.В. Давыдов, Москва,
- А.А. Матис, Москва,
- А.А. Зайцев, Москва,
- О.М. Костюченко, Москва
- И.А. Ламоткин, Москва,
- О.А. Рукавицын, Москва,
- В.Н. Троян, Москва,
- С.Е. Хорошилов, Москва,
- С.А. Чернов, Москва





# MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO

№ 1, 2020

**Научно-практическое издание**  
Certificate of registration of mass media  
PI number FS77-78674 on July, 10, 2020

The Bulletin is published quarterly.

**Founders:**  
The Main Military Clinical Hospital  
named after N.N. Burdenko

**Address of the editorial office:**  
The Main Military Clinical Hospital  
named after N.N. Burdenko  
Hospital sq. 3105229, Moscow, Russia

**Phone:** 8-499-263-55-55, +45-06

**Proof reading:** T.V. Ursegova

**Layout and computer imposition:** A.V. Fateev

**E-mail:** gvkg.300@mail.ru

**Internet:** www.gvkg.ru

Circulation 500 copies

Format: 60-90 1/8

Printed in the Main Military Clinical Hospital  
named after N.N. Burdenko

**Editor-in-Chief:**

E.V. Kryukov (Saint-Petersburg)

**Editorial Board:**

- N.P. Potekhin (Moscow),
- V.A. Tchernetsov (Moscow),
- V.A. Bobylev (Moscow),
- L.K. Brizhan (Moscow),
- S.H. Gizatullin (Moscow),
- D.V. Davydov (Moscow),
- A.A. Mathis (Moscow),
- A.A. Zaytsev (Moscow),
- O.M. Kostyuchenko (Moscow),
- I.A. Lamotkin (Moscow),
- O.A. Rukavitsyn (Moscow),
- V.N. Troyan (Moscow),
- S.E. Kchoroshylov (Moscow),
- S.A. Tchernov (Moscow)

Full or reproduction of the material  
published in the journal «Bulletin Medical  
of the Main Military Clinical Hospital  
named after N.N. Burdenko», is permitted  
only with the written permission of the  
publisher.

The opinions expressed in the articles are  
sol responsibility of their authors and may  
or may not coincide with those of the  
editors

ISSN 2782-1730



9 772782 173005 >



## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Артериальная гипертензия и атеросклероз: оценка эффективности антигипертензивной терапии</b> Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Захарова Е.Г. ....	5
<b>Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> и частота рецидивов эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, длительно принимающих антитромботические средства</b> Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. ....	11
<b>Анемический синдром в онкологии – причины появления и пути коррекции</b> Галайко М.В., Сахин В.Т., Губкин А.В., Рукавицын О.А. ....	24
<b>Эндоскопическая степлерная эзофагодивертикулостомия при дивертикуле Ценкера – простое решение в сложной клинической ситуации</b> Чуприна А.П., Войновский А.Е., Васюкевич А.Г., Сергеева М.В., Гвоздик В.В., Кубышкин С.И. ....	37
<b>Оценка синдрома дисплазии соединительной ткани у абитуриентов на примере малых аномалий развития сердца с позиции военно-врачебной экспертизы в динамике</b> Потехин Н.П., Дацко А.В., Корякин С.В., Петрова О.Н., Орлов Ф.А., Оводов А.Ю. ....	43
<b>Анализ факторов риска инфекционных осложнений после краниocereбральных операций</b> Гизатуллин Ш.Х., Зиятдинов М.Н., Маркелова Н.Н., Крюков Е.В., Казаков С.П., Климов И.А., Колобаева Е.Г., Ивахин А.В., Эсауленко Н.Б. ....	51
<b>Исторические аспекты хирургического лечения рака предстательной железы</b> Протощак В.В., Попов С.В., Сиваков А.А., Вязовцев П.В., Карпущенко Е.Г., Слепцов А.В. ....	63
<b>Требования к рукописям, представляемым в «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»</b> .....	73



УДК 616.13.002.2-004.6

## Артериальная гипертензия и атеросклероз: оценка эффективности антигипертензивной терапии

Е.В. Крюков, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов, С.А. Чернов, Е.Г. Захарова

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко»  
Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

**Резюме.** Дан сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) больных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия или отсутствия у них атеросклеротического поражения артериального русла. Сформировано 2 группы сравнения по 110 и 60 пациентов соответственно. В 1-ю группу вошли лица с АГ и атеросклеротическими изменениями артериального русла, во 2-ю – с АГ и без атеросклеротических изменений. Выявленные различия в показателях артериального давления (АД) и артериальной жесткости по группам сравнения предполагают и разные подходы к назначению АГТ. Уровни достигнутого АД на фоне АГТ в группах сравнения достоверно различались в зависимости от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения артериального русла. Для снижения уровней АД у всех больных с АГ в 70–87% случаев требовалось использование 2–4-компонентной комбинированной АГТ. Для достижения целевых уровней АД требовалось использование у больных 1-й группы комбинации ингибитора АПФ/БРА с дигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов (АКК) или тиазидными диуретиками (ТД). У пациентов 2-й группы комбинация 3–4-х гипотензивных препаратов (иАПФ/БРА с дигидропиридиновым АКК, ТД, бета-адреноблокатором (БАБ)) с альфа-адреноблокатором (ААБ) и антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР) приводило лишь к достижению высоких нормальных показателей АД. Существует определенная зависимость между эффективностью АГТ и наличием или отсутствием атеросклеротических поражений сосудистого русла при АГ, что необходимо учитывать при организации и проведении лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, антигипертензивная терапия.

## Arterial hypertension and atherosclerosis: evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy

E.V. Kryukov, N.P. Potekhin, A.N. Fursov, S.A. Chernov, E.G. Zakharova

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

**Summary.** A comparative analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy (AHT) in patients with arterial hypertension (AH), depending on the presence or absence of atherosclerotic lesions of the arterial bed, is given. Two groups of comparison were formed, 110 and 60 patients, respectively. The first group included persons with AH and atherosclerotic changes in the arterial bed, the second - with AH and without atherosclerotic changes. The revealed differences in blood pressure and arterial stiffness indices by comparison groups suggest different approaches to the appointment of AHT. The levels of blood pressure achieved against the background of AHT in the comparison groups differed significantly depending on the presence or absence of atherosclerotic lesions of the arterial bed. To reduce blood pressure levels of all patients with hypertension in 87–

70% of cases, the use of 2–4 component combined АНТ was required. To achieve target blood pressure levels, it was required to use a combination of an ACE-inhibitor/ABR with dihydropyridine ACC or TD among the patients of the first group. Among the patients of the second group, a combination of 3–4 antihypertensive drugs (ACE inhibitors/BRA with dihydropyridine ACC, TD, BAB) with an alpha-blocker and AMKR only led to the achievement of high normal blood pressure. There is a definite dependence between the effectiveness of АНТ and the presence and absence of atherosclerotic lesions of the vascular bed in hypertension, which should be taken into account when organizing and conducting therapeutic and prophylactic measures.

**Key words:** arterial hypertension, atherosclerosis, antihypertensive therapy.

**Актуальность.** Артериальная гипертензия является модифицируемым фактором риска (ФР) развития атеросклероза и характерных для него нозологий, в частности, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хронической болезни почек [1, 2]. Адекватная АГТТ способствует не только достижению целевых уровней АД, но и оказывает органопротекторное действие в отношении «органов-мишеней», страдающих при АГ [3].

**Цель настоящего исследования** – с помощью сравнительного анализа провести оценку эффективности АГТТ у больных с АГ в зависимости от наличия или отсутствия у них атеросклеротического поражения сосудистого русла.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 170 больных с АГ. Сформированы 2 группы сравнения: в 1-ю группу вошли 110 человек (77 мужчин, 33 женщины), у которых на фоне АГ имели место атеросклеротические стенозы от 40 до 60% по диаметру в различных сосудистых бассейнах. Средний возраст обследованных больных  $64,1 \pm 10,3$  года; во 2-ю группу вошли 60 человек (44 мужчины, 16 женщин) с АГ без атеросклеротических изменений в сосудистом русле. Средний возраст составил

$53,4 \pm 11,9$  года, что достоверно отличало их от лиц, вошедших в 1-ю группу сравнения ( $p < 0,05$ ). Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение и систематическое употребление алкоголя, на момент исследования встречались в обеих группах, однако, табакокурение значительно чаще констатировалось у больных 2-й группы (46,7 и 13,6% соответственно). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) в группах сравнения соответствовали I степени ожирения ( $28,3 \pm 5,3$  и  $29,3 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup> соответственно). Сахарный диабет 2 типа (СД 2) и в 1-й и во 2-й группах присутствовал у каждого четвертого из числа обследованных лиц, впрочем, как и в отношении избыточной массы тела, существенных различий не имелось. Исходный уровень АД по группам у большинства больных соответствовал II степени АГ (табл. 1).

Всем больным проводилось общеклиническое исследование, наряду с которым выполнялись эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование АД, оценивался ряд биохимических показателей крови. Монотерапия осуществлялась одним из ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокатором рецепторов к ангио-

тензину II (БРА). Комбинированная АГТТ представлена сочетанием иАПФ или БРА со следующими группами препаратов: ТД, дигидропиридиновыми АКК,

кардиоселективными БАБ. В ряде случаев по показаниям использовались ААБ и АМКР. Применялись средние терапевтические дозировки лекарственных препаратов.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных в группах сравнения

Признак, ед. измерения	1 группа (n = 111)	2 группа (n = 60)
Возраст, лет	64,1 ± 10,3	53,4 ± 11,9*
Пол (м/ж), %	78 (70,3)/33 (29,7)	44 (73,3)/16 (26,7)
АГ, %:		
– 1 степень;	19 (17,1)	4 (6,7)
– 2 степень;	69 (62,2)	54 (90,0)
– 3 степень	23 (20,7)	2 (3,3)
Инфаркт миокарда анамнез, %	12 (10,8)	0
Мозговой инсульт анамнез, %	10 (9,01)	0
СД, %	30 (27,3)	16 (26,7)
Курение, %	15 (13,6)	28 (46,7)
Алкоголь, %	31 (28,2)	12 (20,1)
ИМТ	28,3 ± 5,3	29,3 ± 2,6

\* $p < 0,05$  – достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали: параметрические (кси-критерий для качественных переменных и критерий Шеффе) и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для количественных переменных, различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$  [4].

#### Результаты исследования.

Анализ медицинской документации показал, что на момент включения в исследование больные обеих групп получали как моно-, так и комбинированную АГТТ.

Уровень систолического АД (САД) был наибольшим во 2-й группе ( $p \leq 0,05$ ), а диастоличе-

ского (ДАД) – в 1-й группе сравнения ( $p \geq 0,05$ ). Показатели систолической (ИБ САД) и диастолической нагрузки (ИБ ДАД) в течение суток оказались наибольшими у пациентов с сопутствующим атеросклеротическим поражением артерий (1-я группа), и напротив, суточная вариабельность АД оказалась более характерной для больных с АГ без атеросклеротического поражения сосудов (2-я группа). Показатели, характеризующие артериальную жесткость (такие как скорость пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>), индекс аугментации (AI<sub>хао</sub>), пульсовое АД (ПАД)) были достоверно ниже у больных 2-й группы (табл. 2).



Таблица 2. Показатели АД у больных в группах сравнения

Показатель СМАД	1 группа (n = 111)	2 группа (n = 60)
САД <sub>max</sub> , мм рт. ст.	167,4 ± 25,5	178,1 ± 20,1*
ДАД <sub>max</sub> , мм рт. ст.	104,1 ± 10,7	95,9 ± 8,4
САД среднее дневное, мм рт. ст.	147,1 ± 17,9	151,1 ± 11,2*
ДАД среднее дневное, мм рт. ст.	96,1 ± 12,3	92,2 ± 10,1
САД среднее ночное, мм рт. ст.	135,1 ± 11,8	130,2 ± 9,8
ДАД среднее ночное, мм рт. ст.	87,1 ± 3,6	64,7 ± 6,9*
ИБ САД день (систолическая нагрузка), %	55,2 ± 6,4	35,7 ± 5,7*
ИБ ДАД день (диастолическая нагрузка), %	40,4 ± 1,7	30,6 ± 1,4*
ИБ САД ночь (систолическая нагрузка), %	49,6 ± 1,7	30,6 ± 1,7*
ИБ ДАД ночь (диастолическая нагрузка), %	37,2 ± 7,2	22,4 ± 3,8*
САД вариаб. день, мм рт. ст.	11,4 ± 2,1	12,2 ± 3,3*
ДАД вариаб. день, мм рт. ст.	8,5 ± 1,2	9,8 ± 3,1*
САД вариаб. ночь, мм рт. ст.	9,1 ± 0,8	11,2 ± 4,2*
ДАД вариаб. ночь, мм рт. ст.	7,4 ± 1,6	8,1 ± 2,1*
АХао, день, %	30,34 ± 3,1	9,44 ± 2,1*
АХао, ночь, %	26,1 ± 3,9	14,3 ± 1,7*
АХао, сутки, %	37,2 ± 1,7	12,1 ± 1,7*
ПАДао, сутки	46,9 ± 3,8	53,4 ± 3,1*
ПАДао, день, мм рт.ст.	42,8 ± 2,6	56,2 ± 3,8*
ПАДао, ночь, мм рт.ст.	57,9 ± 3,8	70,4 ± 3,1*
СПВао (PWVaо)	14,9 ± 1,6	12,8 ± 1,4*
Время распространения отраженной волны (RWTT), мс	172,2 ± 7,5	169,5 ± 9,7
Индекс ригидности артерий (ASI), у.е.	164,8 ± 9,9	151,2 ± 6,8*
САД выписка	134,1 ± 9,5	122,1 ± 9,2*
ДАД выписка	80,1 ± 9,3	78,2 ± 8,1

\*p < 0,05 – достоверность различий между 1 и 2 группами.

В этой связи вполне закономерно было отмечено при анализе типов ночного снижения АД, что для пациентов с сопутствующим атеросклерозом (1-я группа) характерно не только отсутствие физиологического снижения АД (нон-диппер) (в 60% случаев), но и его избыточное снижение (овердиппер) (в 15% случаев). Больные

2-й группы в большей степени характеризовались сохраненной нормальной циркадностью АД (у каждого пятого больного). Патологические типы снижения АД в этой группе представлены как отсутствием достаточного снижения АД в ночные часы (в 43,3% случаев), так и избыточным его повышением (в 16,7% случаев) (табл. 3).

**Таблица 3. Частота типов ночного снижения АД у больных в группах сравнения**

Тип ночного снижения АД	1 группа (n = 111)	2 группа (n = 60)
Dipper (дишпер)	15 (13,5%)	16 (26,7%)
Non-dipper (нон-дишпер)	67 (60,4%)	26 (43,3%)
Nigh-treaker (найт-пикер)	11 (9,9%)	10 (16,7%)
Over-dipper (овер-дишпер)	18 (16,2%)	8 (13,3%)

Выявленные особенности уровней АД и показателей артериальной жесткости в группах сравнения не могли не сказаться на подходах к назначению АГТГ. Так, для достижения целевых показателей АД у больных 2-й группы было необходимо в 70% случаев использовать комбинированную АГТГ. Преимущественно использовалась 2-компонентная гипотензивная терапия (в 20% случаев комбинация

иАПФ/БРА с АКК или в 15% случаев с ТД), и лишь в 16% случаев потребовалась 3–4-компонентная терапия (сочетание иАПФ/БРА с БАБ, АКК и ТД) (табл. 4). Монотерапия в этой группе представлена БРА или БАБ. А для достижения лишь показателей высокого нормального АД потребовалось назначение у пациентов 1-й группы в 87% случаев комбинированной АГТГ.

**Таблица 4. Характер антигипертензивной терапии в группах сравнения**

Признак, ед. измерения	1 группа (n = 111)	2 группа (n = 60)
иАПФ	25 (22,6%)	4 (6,7%)
БРА	60 (54,1%)	40 (66,7%)
АКК дигидропиридиновые	35 (32,4%)	30 (50,0%)
АКК недигидропиридиновые	10 (9,1%)	4 (6,7%)
БАБ	75 (68,5%)	26 (43,3%)
ААБ	17 (15,5%)	8 (13,3%)
Агонисты имидазолин. рецепторов	8 (7,2%)	0
Петлевой диуретик	47 (42,7%)	18 (30,1%)
ТД	29 (26,6%)	24 (40,0%)
АМКР	22 (19,7%)	4 (6,7%)
в том числе комбинированная терапия		
иАПФ(БРА) + АКК	10 (9,1%)	12 (20,0%)
иАПФ(БРА) + БАБ	20 (18%)	6 (10%)
иАПФ(АРА) + ТД	11 (10,1%)	10 (15%)
иАПФ(БРА) + БАБ + ТД	13 (12%)	4 (5%)
иАПФ(БРА) + БАБ + АКК + ТД	31 (28%)	8 (12%)
иАПФ(БРА) + БАБ + АКК	11 (10%)	2 (3%)
Итого комбинированная терапия	87%	70%

У каждого второго пациента 1-й группы использовалась 3–4-компонентная терапия (комбинация иАПФ/БРА с БАБ, АКК и ТД), кроме этого, в 19,7% случаев применялись АМКР и в 15% случаев – ААБ. Монотерапия в этой группе была в виде БАБ или АКК.

**Заключение.** Выявленные различия в показателях АД и артериальной жесткости по группам сравнения предполагают разные подходы к назначению АГТТ. Существует определенная зависимость между эффективностью АГТТ и наличием или отсутствием атеросклеротических поражений сосудистого русла при АГ, что необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии. В большинстве случаев для достижения целевых уровней АД требовалось использование у больных без атеросклеротических изменений в сосудистом русле (2-я группа) комбинации ингибитора АПФ/БРА с дигидропиридиновым АКК или ТД. У пациентов же с гемодинамически незначимыми стенозами в артериальном русле (1-я группа) комбинация 3–4-х гипотензивных препаратов (иАПФ/БРА с дигидропиридиновым АКК, ТД, БАБ) с ААБ и АМКР приводило лишь к достижению высоких

нормальных показателей АД.

### Литература/References

1. Заболевания сердечно-сосудистой системы: Руководство по кардиологии в 4-х томах. // Под ред. акад. Е.И. Чазова. – М.: Практика, 2014. – Т. 4. – с. 976. [Diseases of the cardiovascular system: A guide to cardiology in 4 volumes. // Ed. Acad. E.I. Chazova. – М.: Practice, 2014. – Т. 4. – p. 976].

2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Системные гипертензии. // И.Е. Чазов, Ю.В. Жернаков и др. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension: Clinical guidelines of the Russian medical society on arterial hypertension. Systemic Hypertension // Chazov I.E., Zhernakov Yu.V. et al.. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179]. [http://www.gipertonik.ru/files/any/recommendations\\_ag\\_2019.pdf](http://www.gipertonik.ru/files/any/recommendations_ag_2019.pdf).

3. Крюков, Е.В. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией / Е.В. Крюков [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2020. – № 5. – С. 82–85. [Kryukov, E.V. Prevention of remodeling of the vascular wall in persons with prehypertension // E.V. Kryukov [et al.] // Military Medical Journal. - 2020. – No. 5. – p. 82–85.].

4. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – М.: ЛКИ, 2008. – С. 320. [Khalafyan, A.A. Modern statistical methods of medical research // A.A. Khalafyan. – М.: LKI, 2008. – p. 320.]

УДК 616.33-005.1

## Эрадикация *Helicobacter pylori* и частота рецидивов эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, длительно принимающих антитромботические средства

Е.В. Мороз, Э.Н. Артемкин, Е.В. Крюков, В.А. Чернецов

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко»  
Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

**Резюме.** Антитромботические средства (АТС), такие как низкие дозы аспирина (НДА), варфарин, клопидогрел, новые оральные антикоагулянты (НОАК), могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) является одним из главных факторов риска этих осложнений.

**Цель исследования.** Оценить частоту и характер рецидивов множественных эрозий (МЭ) и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных, принимающих АТС, в зависимости от инфицированности *H.pylori*.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 127 больных (36,2% женщин и 63,8% мужчин, возраст  $54,6 \pm 7,9$  лет), принимавших АТС (НДА – 37,8%, варфарин – 11,0%, клопидогрел – 6,3%, дабигатран – 17,3%, ривароксабан – 22,0%, НДА в комбинации с другими АТС – 5,5%) и имевших в анамнезе ЖКТ-кровотечение и/или эрозивно-язвенные изменения ЖКТ, возникшие на фоне приема этих препаратов. Из них 63,8% больных регулярно принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП). У 79 пациентов ранее был выявлен *H.pylori* и назначен курс антихеликобактерной терапии. Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и тестирование на *H.pylori* (определение ДНК микроба в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)), оценена частота диспепсии (гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии).

**Результаты.** Множественные эрозии ( $\geq 10$ ) были выявлены у 15,7% пациентов, язвы желудка и/или ДПК – у 7,1%. *H.pylori* был выявлен у 18,9% больных. Диспепсия была отмечена у 31,5% больных. Не было достоверного различия в частоте МЭ и язв у принимавших и не принимавших ИПП – 18,5 и 30,4% соответственно ( $p = 0,095$ ). Среди больных, которым ранее была проведена эрадикация *H.pylori* (ПЦР отр.), частота МЭ и язв составила в целом по группе, среди принимавших НДА (в т. ч. в комбинации с АТС) и среди принимавших другие АТС (не НДА) – 13,3, 14,1 и 13,5%; среди больных с исходным отсутствием *H.pylori* (ПЦР отр.) – 30,2, 18,2 и 40,9%; у инфицированных *H.pylori* 33,3, 30,0 и 38,5% соответственно. Различия в частоте МЭ и язв было достоверным у больных после эрадикации *H.pylori* и у больных, исходно не имевших *H.pylori* (ПЦР отр.), в целом по группе – ( $p=0,048$ ), и среди принимавших АТС (не НДА) – ( $p = 0,026$ ). Наличие диспепсии не ассоциировалось с выявлением МЭ и язв, а также инфицированностью *H.pylori*.

**Заключение.** Рецидивы МЭ и язв, вызванные АТС, при продолжении приема этих препаратов возникают достаточно часто. Эрадикация *H.pylori* существенно снижает риск рецидивов ЖКТ-осложнений, особенно на фоне приема «неаспириновых» АТС. Риск рецидивов ЖКТ-осложнений высок у лиц, которые изначально не были инфицированы *H.pylori*.

**Ключевые слова:** антитромботические средства, аспирин, варфарин, клопидогрел, новые пероральные антикоагулянты, ЖКТ, язвы, эрозии, кровотечения, *H. pylori*, эрадикация.

## ***Helikobacter pylori* eradication and recurrence of erosions and ulcers of the upper gastrointestinal tract in patients taking antithrombotic drugs for a long time**

E.V. Moroz, E.N. Artemkin, E.V. Kryukov, V.A. Chernetsov

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

**Abstract.** Antithrombotics (AT), such as low-dose aspirin (LDA), warfarin, clopidogrel, and new oral anticoagulants (NOA), can cause serious damage to the gastrointestinal tract (GI). *H. pylori* is one of the main risk factors for these complications.

**Objective.** To assess the frequency of recurrences of multiple erosions (ME) and ulcers of the stomach and/or duodenum in patients taking AT, depending on the infection with *H. pylori*.

**Material and methods.** 127 patients were examined, 36.2% women and 63.8% men, age  $54.6 \pm 7.9$  years, who took AT (37.8% LDA, 11.0% warfarin, 6.3% clopidagrel, 17.3% dabigatran, 22.0% rivaroxaban, 5.5% — NDA in combination with other AT) and had a history of gastrointestinal bleeding and/or erosion or ulcers of the gastrointestinal tract caused by these drugs. 63.8% of patients received proton pump inhibitors (PPI). 79 patients were previously diagnosed with *H. pylori* and underwent antihelicobacter therapy. All patients underwent endoscopic study and testing for *H. pylori* (determination of microbe DNA in feces by polymerase chain reaction, PCR).

**Results.** ME ( $\geq 10$ ) was detected in 15.7%, gastric ulcers and/or duodenal ulcers — in 7.1% of patients. *H. pylori* was detected in 18.9% of patients. There was no significant difference in the frequency of ME and ulcers in those who took and did not take PPI — 18.5% and 30.4% ( $p = 0.095$ ). Among patients who had previously undergone *H. pylori* eradication (PCR), the frequency of ME and ulcers was in the group as a whole, among those who took LDA (including in combination with AT) and among those who took other AT (not LDA) — 13.3%, 14.1% and 13.5%; among patients with the initial absence of *H. pylori* (PCR) — 30.2%, 18.2% and 40.9%; in those infected with *H. pylori*, 33.3%, 30.0% and 38.5%, respectively. The difference in the frequency of ME and ulcers was significant in patients after *H. pylori* eradication and patients who initially did not have *H. pylori* (PCR « $\rightarrow$ »): in the whole group ( $p = 0.048$ ) and among those who took AT (not LDA) ( $p = 0.026$ ).

**Conclusion.** Relapses of ME and ulcers caused by AT occur quite often when these medications are continued. *H. pylori* eradication significantly reduces the risk of recurrent gastrointestinal complications, especially of "non-aspirin" AT. The risk of recurrent gastrointestinal complications is particularly high in individuals who were not initially infected with *H. pylori*.

**Key words:** antithrombotics, aspirin, warfarin, clopidogrel, new oral anticoagulants, gastrointestinal tract, ulcers, erosions, bleeding, *H. pylori*, eradication

**Введение.** Использование анти тромботических средств (АТС) — низких доз аспирина (НДА), варфарина, клопидогрела, новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и др. является важнейшим методом предупреждения развития угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений при заболеваниях сердечно-

сосудистой системы (ССС), после переломов крупных костей и ортопедических операций, при патологии периферических сосудов и других состояниях, сопровождающихся усиленным тромбообразованием [1]. К сожалению, применение АТС может сопровождаться серьезными нежелательными реакциями (НР) со

стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – развитием эрозий слизистой оболочки (СО), язв и кровотечения [2–4]. По данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных клинических работ, частота ЖКТ-кровотечений на фоне приема НДА достигает 0,5–0,6, варфарина и НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) – 0,5–1,2 случая на 100 пациентов в год [2–4]. Это демонстрирует, в частности, масштабное популяционное исследование американских ученых W. Ray с соавт. [5], в ходе которого была оценена частота госпитализаций по поводу ЖКТ-кровотечений у 1 643 123 пациентов, получавших АТС. Частота данного осложнения (в зависимости от сопутствующего приема ингибиторов протонной помпы (ИПП)) составила на варфарине 0,95 и 0,85, на апиксабане 0,65 и 0,57, на дабигатране 0,79 и 0,54, на ривароксабане 1,12 и 1,16 эпизодов на 100 пациентов.

Возникшее на фоне приема АТС ЖКТ-кровотечение представляет непосредственную угрозу жизни пациентов (особенно у лиц с тяжелыми коморбидными заболеваниями) и может приводить к летальному исходу в 8–10% случаев [2–4].

Многие пациенты, несмотря на опасность НР, вынуждены принимать АТС в течение многих месяцев и лет. В связи с этим, предотвращение ЖКТ-осложнений, связанных с приемом АТС, представляется важной медицинской и социальной задачей. Основными методами их профилактики является оценка вероятности развития кровотечения (в частности, с использованием стан-

дартных шкал типа HAS-BLED), тщательный учет факторов риска эрозивно-язвенных изменений ЖКТ и их возможное устранение, а также применение гастропротективных препаратов, среди которых наиболее широко используются ИПП [2–4].

Среди факторов риска ЖКТ-осложнений особое внимание уделяется инфекции *H.pylori*. Как известно, этот микроорганизм играет роль ведущего этиологического фактора хронического гастрита и язвенной болезни, и рассматривается как один из главных факторов риска гастропатии, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в т. ч. аспирином [2–4]. Так, Р. Люо и соавт. [6] оценили частоту кровотечений из верхних отделов ЖКТ у 11 105 пациентов, принимавших НДА. В сравнении с аналогичной по числу контрольной группой, риск данного осложнения у принимавших аспирин был выше примерно на 50% – показатель соотношения случаев (СС) составил 1,48 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–1,72). Наличие *H.pylori* резко повышало этот риск – СС составило 5,45 (95% ДИ 3,11–7,75). Столь же серьезное значение инфекция *H.pylori* имеет и в отношении развития ЖКТ-осложнений, связанных с АТС. Это демонстрируют данные J. Lauffenburger и соавт. [7], которые исследовали частоту ЖКТ-кровотечений у 21033 больных, получавших дабигатран. Наличие *H.pylori* ассоциировалось с повышением риска кровотечения почти в 5 раз – СС 4,75 (95% ДИ 1,93–11,68). По нашим данным (результат обследования 672 пациентов, принимав-

ших АТС), инфекция *H.pylori* повышала вероятность развития ЖКТ-кровотечения почти на 75% – отношение шансов (ОШ) 1,74 (95% ДИ 0,89–3,39), развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ в 2 раза – ОШ 2,02 (95% ДИ 1,41–2,88) [1].

Поэтому выявление *H.pylori* и проведение эрадикации этого микроорганизма относится к числу основных мер для профилактики развития и рецидивов ЖКТ-осложнений, связанных с приемом АТС [2–4]. В то же время, нам не удалось найти клинических работ, специально посвященных данному вопросу. Остается неясным, насколько проведение антихеликобактерной терапии снижает риск рецидивов ЖКТ-осложнений у больных, которые вынуждены принимать АТС в течение длительного времени.

**Материалы и методы исследования.** Исследуемую группу составили 127 больных (36,2% женщин и 63,8% мужчин, средний возраст  $54,6 \pm 7,9$  лет), регулярно принимавших АТС, имевших в анамнезе ЖКТ-кровотечение и/или эрозивно-язвенные изменения ЖКТ, возникших на фоне приема этих препаратов. Больные поступили в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в период с 2017 по 2019 гг., обследовались в связи с подозрением на рецидив данного осложнения.

Критериями включения в исследования были:

- возраст старше 18 лет;
- длительный (не менее 6 мес.) прием АТС;
- наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения и/или эрозивно-

язвенных изменений желудка и/или ДПК, возникших на фоне приема АТС, по поводу которых пациенты ранее уже были госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и прошли полный успешный курс консервативной и (по показаниям) эндоскопической противоязвенной терапии;

– подозрение на рецидив ЖКТ-осложнений, связанный с продолжением приема АТС (признаки ЖКТ-кровотечения – мелена, снижение гемоглобина и/или сывороточного железа, появление боли в эпигастрии, выявление эрозивно-язвенных изменений ЖКТ при плановом эндоскопическом обследовании).

Критериями исключения являлось наличие онкологических заболеваний ЖКТ, хронических воспалительных заболеваний кишечника, регулярный прием НПВП (за исключением НДА).

Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

В основном преобладали мужчины среднего возраста, у которых причиной длительного использования АТС являлась патология ССС (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда и/или ишемический инсульт, эндоваскулярное стентирование, нарушение сердечного ритма и т. д.) и перенесенные ортопедические операции по поводу остеоартритов (ОА) или травм нижних конечностей. Большинство пациентов использовали НДА и НОАК (дабигатран и ривароксабан).

Среднее время (медиана) от первой госпитализации, связанной с развитием ЖКТ-осложнений на фоне

приема АТС, и настоящей госпитализации (в связи с рецидивом осложнений) составило 9 мес.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы (n = 127)

Параметры		Значение
Пол: женщины/мужчины, %		36,2/63,8
Возраст, лет (M ± δ)		54,6 ± 7,9
Причина назначения АТС, %	Заболевания ССС	56,7
	Ортопедические вмешательства по поводу ОА или переломов	30,7
	Заболевания периферических сосудов	7,0
	Другое	5,6
АТС, %	НДА	37,8
	Варфарин	11,0
	Клопидогрел	6,3
	Дабигатран	17,3
	Ривароксабан	22,0
Комбинированная*		5,5
Длительность приема АТС, мес. [Me, 25%; 75% квантили]		9 [7; 22]
<i>H.pylori</i> , %**	есть	18,9
	нет	81,1
Диспепсия, %		31,5
Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, %		40,2

\*Комбинированная терапия – НДА + другое АТС.

\*\*Выявление ДНК *H.pylori* в кале методом ПЦР.

Всем пациентам при предыдущей госпитализации по поводу ЖКТ-осложнений на фоне приема АТС проводилось тестирование на *H.pylori* и (в случае выявления этого микроорганизма) назначение курса антихеликобактерной терапии. С этой целью в подавляющем большинстве случаев использовалась стандартная схема «первой линии» (комбинация ИПП, амоксициллина 2 г/сут. и

кларитромицина 1 г/сут. в течение 10 дней). При наличии аллергии на антибиотики пенициллинового ряда или макролиды рекомендовалась схема «второй линии» (комбинация ИПП, метронидазола 1,5 г/сут., тетрациклина 2 г/сут. и висмута трикалия дицитрата 480 мг/сут. в течение 10 дней). Учитывая высокий риск ЖКТ-осложнений, всем больным была дана рекомендация постоянно



принимать ИПП в течение всего периода использования АТС. При этом, принимая во внимание возможное неблагоприятное фармакологическое взаимодействие между АТС (особенно клопидогрела) и ИПП, для гастропротекции рекомендовался пантопразол, имеющий минимальное влияние на систему цитохрома P450.

В ходе настоящей госпитализации все пациенты прошли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для оценки состояния СО верхних отделов ЖКТ, выявления эрозий (поверхностный дефект СО), язв (локальное повреждение, имеющее видимую глубину и диаметр  $\geq 5$  мм) и признаков ЖКТ-кровотечения (с оценкой по Форрест). Все пациенты прошли тестирование на *H.pylori* – определение ДНК микроорганизма в кале методом ПЦР [8]. Также оценивалось наличие диспепсии – гастралгии, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии.

Все пациенты дали информированное согласие на обследование и использование личной информации для анонимного анализа информации медицинского характера. Полученные в ходе исследования данные вносились в компьютерную базу, созданную с использованием программы Microsoft Excel 2011. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 17.0. Количественные значения представлены в виде  $M \pm \delta$  (при нормальном распределении) или в виде медианы (Me) 25%; 75% квартилей (при неравномерном распределении). Достоверность отли-

чия количественных параметров определялась с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных с использованием точного теста Фишера. Различие считалось достоверным при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По данным опроса пациентов, 63,8% из них в течение последнего месяца до включения в исследование регулярно принимали ИПП, 30,4% – нерегулярно («по требованию» или делали перерывы в приеме). У 79 пациентов ранее было выявлен *H.pylori* и назначен курс эрадикационной терапии, который оказался успешным у 60 (75,9%): во время текущей госпитализации тест на наличие ДНК микроорганизма в кале (ПЦР) у этих пациентов был отрицательным. У остальных 19 больных ПЦР показала положительный результат. У 48 пациентов признаков инфицирования *H.pylori* ранее не определялось, однако, при настоящей госпитализации ПЦР показала отрицательный результат у 43 из них, а у 5 он был положительным. Выявление *H.pylori* у этих 5 больных можно объяснить либо повторным инфицированием, либо тем, что предыдущее исследование дало ложноотрицательный результат. Таким образом, в ходе настоящего исследования из 127 больных 81,1% не имели признаков инфекции *H.pylori*, а 18,9% были инфицированы этим микроорганизмом.

При проведении ЭГДС эрозивно-язвенные изменения желудка и/или ДПК были выявлены у 45,7% обследованных пациентов, при

этом выраженная патология – МЭ СО (МЭ  $\geq 10$ ) и язвы – у 15,7 и 7,1% пациентов соответственно (рис. 1).

Признаки состоявшегося ЖКТ-кровотечения (Форрест 2b и

2c) были отмечены у 11,0% пациентов.

Характер эндоскопической патологии в зависимости от использованных АТС представлен в табл. 2.



Рис. 1. Эрозивно-язвенные изменения при рецидиве ЖКТ-осложнений у пациентов, принимавших АТС (n = 127)

Таблица 2. Характер эндоскопической патологии на фоне приема различных АТС

Патология, %	АТС					
	НДА	Варфарин	Клопидогрел	Дабигагран	Ривароксабан	Комбинирован.
Эрозии СО:						
- единичные	27,1	0	12,5	22,7	28,6	28,6
- множественные	8,3	28,6	12,5	27,3	14,3	14,3
Язва:						
- ДПК;	2,1	0	0	0	3,6	0
- желудка	6,3	0	0	4,5	3,6	0
Сочетание язвы желудка и ДПК	2,1	0	0	0	3,6	0

Как видно, язвы чаще встречались у пациентов, принимавших

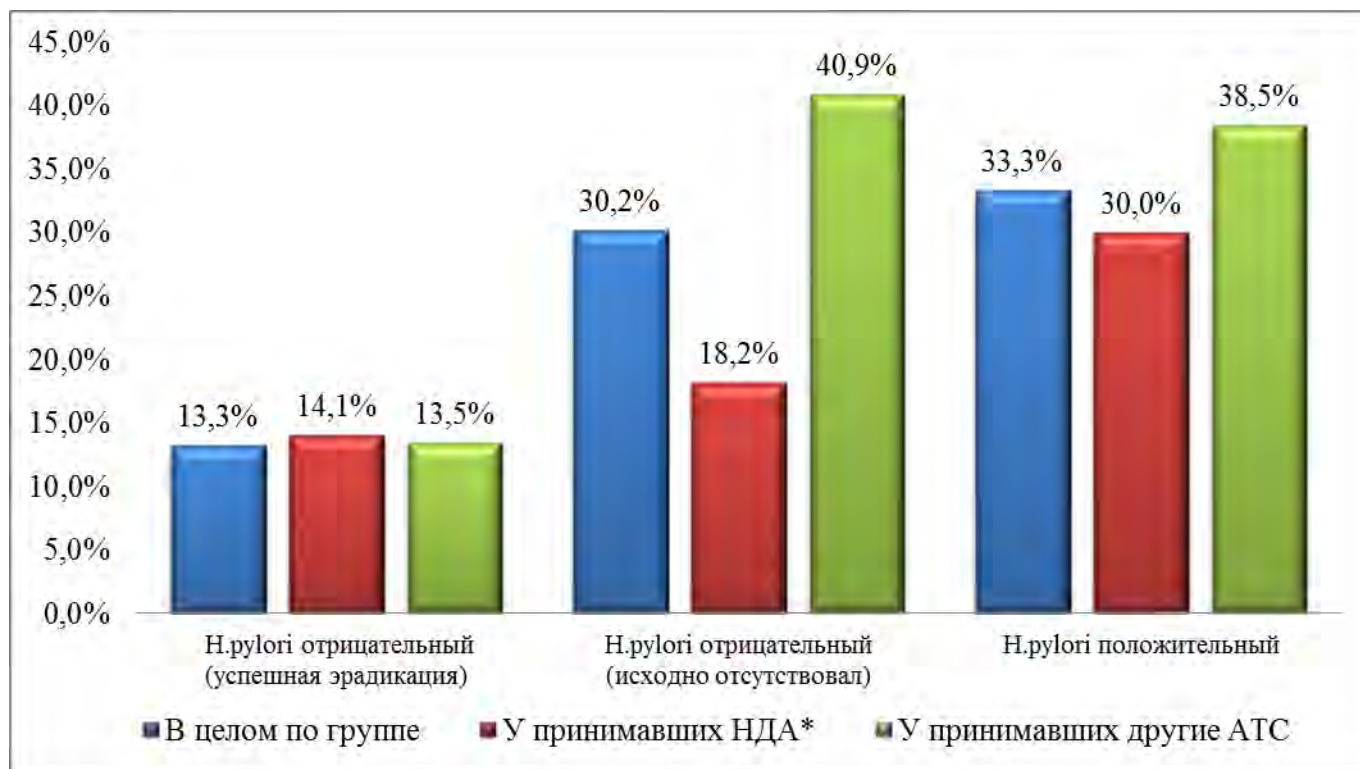
НДА и ривароксабан, МЭ реже являлись при использовании НДА,

чем других АТС. Однако небольшое число наблюдений не позволяет судить о значимости этих различий.

Было проведено сравнение частоты МЭ и язв у пациентов, принимавших ИПП регулярно или нерегулярно. Эрозивно-язвенные изменения реже выявлялись у больных, использовавших ИПП регулярно, в сравнении с больными, которые принимали эти лекарства нерегулярно, однако, это отличие было статистически недостоверным: в целом по группе 18,5 и

30,4% ( $p = 0,095$ ), у получавших НДА 10,8 и 33,3% ( $p = 0,063$ ), у получавших другие АТС (не НДА) 25,0 и 28,6% ( $p = 0,788$ ).

Мы сравнили частоту МЭ и язв в трех подгруппах больных: у ранее инфицированных *H.pylori*, у которых была достигнута успешная эрадикация *H.pylori* ( $n = 60$ ); у лиц, у которых *H.pylori* отсутствовал ранее и не был выявлен в настоящую госпитализацию ( $n = 43$ ), и у пациентов, у которых *H.pylori* был обнаружен (рис. 2).



\*Включая пациентов, получавших НДА в комбинации с другими АТС.

**Рис. 2.** Частота МЭ и язв у пациентов, принимавших АТС, в зависимости от инфицированности *H.pylori*

Наименьшая частота МЭ и язв была выявлена у пациентов, у которых была проведена успешная эрадикация *H.pylori*. Отличие по частоте

эрозивно-язвенных изменений у этой категории пациентов и лиц, которые исходно не были инфицированы *H.pylori*, было статистически досто-

верным в общей группе ( $p = 0,048$ ), и у пациентов, получавших АТС (не НДА) ( $p = 0,026$ ). Статистически достоверного различия между другими подгруппами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Диспепсия отмечалась у 31,5% больных. Не было зафиксировано различия по частоте диспепсии у получавших НДА и другие АТС: 32,7 и 30,6% ( $p = 0,848$ ), у инфицированных *H.pylori* и не инфицированных этим микроорганизмом – 31,1 и 33,3% ( $p = 0,812$ ), у имевших эрозивно-язвенные изменения и не имевших их – 37,9 и 29,6% ( $p = 0,495$ ), у регулярно и нерегулярно принимавших ИПП – 27,2 и 39,1% ( $p = 0,171$ ).

**Обсуждение.** Согласно полученным данным, у 22,8% больных, регулярно использовавших АТС в течение более 6 мес. и имевших в анамнезе эрозивно-язвенные изменения, отмечался рецидив МЭ СО и язв желудка и/или ДПК. При этом большинство пациентов регулярно принимали ИПП. Это свидетельствует, что использование ИПП не обеспечивает предупреждение рецидивов ЖКТ-осложнений у всех пациентов, принимающих АТС. Конечно, следует учитывать, что обследованный контингент больных имел высокий риск ЖКТ-осложнений. Кроме этого, мы наблюдали пациентов, у которых уже имелись признаки поражения ЖКТ (что, собственно, и стало причиной их обследования у врачей-гастроэнтерологов). Вполне вероятно, если бы мы обследовали достаточно большую выборку пациентов, регулярно принимавших АТС (как имевших, так и не имевших показания для обследования в гастроэнте-

рологическом отделении), частота выявленных рецидивов ЖКТ-осложнений была бы существенно меньше.

С другой стороны, имеющиеся литературные данные также свидетельствуют об умеренной профилактической эффективности ИПП. Так, в упомянутом выше масштабном популяционном исследовании американских авторов, применение ИПП снижало частоту ЖКТ-кровотечений на фоне приема АТС лишь на 30-40% [5]. Весьма показательны данные W. Ray и соавт. [9], которые оценили частоту ЖКТ-кровотечений у 14 658 больных, принимавших варфарин в комбинации с ИПП, и 8654 больных, получавших этот препарат без ИПП. Частота ЖКТ-кровотечений составила 1235 и 1837 на 10 тыс. пациентов, то есть применение ИПП снижало риск кровотечения на 24% – СС 0,76 (95% ДИ 0,63–0,91). A. Negovan и соавт. [10], проведя ЭГДС 237 пациентам, которые получали НДА в комбинации с ИПП, выявили серьезные эрозивно-язвенные изменения у 65 (27,4%) обследованных лиц. E. Chan и соавт. [11], исследовавшие причины 124 ЖКТ-кровотечений в группе из 5041 пациента, получавшего дабигатран, отметили снижение риска данного осложнения при использовании ИПП примерно на 50% – соотношение риска инцидентов составило 0,53 (95% ДИ 0,31–0,91).

Следует также учесть серьезную проблему низкой приверженности пациентов гастропротективной терапии. Среди обследованных нами больных 30,4% принимали ИПП нерегулярно, что ассоцииро-

валось с более высокой частотой рецидивов эрозивно-язвенных изменений. Факт недостаточного использования ИПП у лиц с высоким ЖКТ-риском отмечают многие зарубежные исследователи [12–14]. Например, В. Jensen и соавт. [15] зафиксировали использование ИПП лишь у 248 (18,3%) из 1358 больных, прошедших эндоваскулярное стентирование и получавших двойную антитромботическую терапию. При этом 86% пациентов в этой когорте имели серьезные факторы риска ЖКТ-осложнений.

Наше исследование показало, что эрадикация *H.pylori* значительно снижает частоту рецидивов ЖКТ-осложнений у пациентов, получающих АТС. Так, среди пациентов, которые прошли успешный курс антихеликобактерной терапии, частота МЭ и язвы была существенно меньше, чем у лиц, инфицированных *H.pylori*. Достоверное отличие в частоте ЖКТ-осложнений было показано как в целом по группе, так и у лиц, принимавших АТС (не НДА). Это подтверждает значительную роль *H.pylori* как фактора риска ЖКТ-осложнений, возникающих на фоне приема АТС, которая была показана во многих исследованиях, в т. ч. в представленной выше нашей собственной работе [1, 16, 17]. В дополнение, недавно был предложен метаанализ 10 исследований, проведенный G. Sarri и соавт. [18] и включавший 5964 больных, получавших НДА. Согласно проведенным расчетам, инфицирование *H.pylori* увеличивало риск развития язв ЖКТ на 70% (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,40–2,02). Еще более значимы доказательства

ассоциации между наличием данного микроорганизма и ЖКТ-осложнениями, связанными с приемом АТС (не НДА). Это, помимо представленных выше работ, демонстрирует недавно опубликованное исследование М. Venerito и соавт. [19], изучавших причины развития язв и ЖКТ-кровотечений у 1719 пациентов. Было показано, что инфекция *H.pylori* повышает риск развития данных осложнений у пациентов, принимающих АТС (не НДА) более чем в 4 раза – ОШ 4,37 (95% ДИ 1,28–14,99). У лиц, получающих комбинацию АТС, риск ЖКТ-кровотечений при наличии этого микроорганизма повышается более чем в 8 раз – ОШ 8,43 (95% ДИ 1,09–65,17).

Имеется серия исследований, показавших снижение частоты ЖКТ-осложнений, связанных с приемом НДА, после курса антихеликобактерной терапии [20, 21]. В то же время, нам не удалось найти в доступной научной литературе работы, посвященные оценке эффективности эрадикации *H.pylori* для предотвращения осложнений, связанных с приемом варфарина, клопидогрела и НОАК. В этом плане полученные нами данные представляют интерес как одно из первых исследований, в которых показано благоприятное влияние антихеликобактерной терапии на снижение частоты рецидивов ЖКТ-осложнений, возникших на фоне приема этих АТС.

Отдельного обсуждения заслуживает высокая частота рецидивов ЖКТ-осложнений у пациентов, которые не были инфицированы *H.pylori* (30,2%). Как было отмечено

выше, на популяционном уровне у этого контингента больных эрозивно-язвенные изменения и кровотечения возникают существенно реже, чем у инфицированных *H.pylori* [2–4]. Однако, если эти осложнения все же развиваются, они рецидивируют у неинфицированных *H.pylori* пациентов (при продолжении приема АТС или НПВП) достаточно часто, а профилактическое назначение ИПП нередко оказывается малоэффективным. Это может объясняться следующим. Если при наличии *H.pylori* именно этот микроорганизм и вызванное им воспаление в наибольшей степени способствуют развитию лекарственной гастропатии, то эрадикация устраняет это негативное влияние и оказывает значимое профилактическое действие. Если же гастропатия развивается в отсутствие *H.pylori*, то ее причиной являются иные патологические механизмы (например, генетически обусловленное снижение выработки мукопротеинов желудочной слизи или вызванное коморбидной патологией (например, заболеваниями сосудов или сахарным диабетом) снижение репаративного потенциала эпителиоцитов). После заживления эрозий и язв под влиянием противоязвенной терапии действие этих патогенетических механизмов сохраняется, что делает возможным рецидивы осложнений при продолжении приема АТС и НПВП (включая НДА). В качестве примера можно привести исследование F. Chan и соавт. [22], которые оценили частоту рецидивов ЖКТ-кровотечений у группы пациентов, принимавших НДА: 249 больных, которым ранее была проведена эра-

дикация *H.pylori*, и 118 больных, которые не были инфицированы данным микроорганизмом. При наблюдении в течение 6 мес. частота рецидивов кровотечений резко отличалась, составив 0,97 (95% ДИ 0,53–1,80) и 5,22 (95% ДИ 3,04–8,96) на 100 пациентов. Как видно, эти данные вполне совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании.

Мы не выявили зависимости между развитием рецидивов эрозивно-язвенных изменений и наличием диспепсии. Эта закономерность хорошо известна – лекарственные гастропатии в большинстве случаев возникают бессимптомно или малосимптомно, при этом их первым проявлением нередко становится ЖКТ-кровотечение [2–4].

Таким образом, на основании полученных нами данных, мы можем сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Рецидивы эрозивно-язвенных изменений СО ЖКТ, возникших на фоне приема АТС, при продолжении приема этих препаратов возникают достаточно часто, что указывает на необходимость динамического контроля (включая регулярное проведение ЭГДС) и медикаментозной профилактики.

2. Эрадикация *H.pylori* существенно снижает риск рецидивов, однако, они все же могут возникать, если пациенты продолжают принимать НДА или другие АТС.

3. Риск рецидивов особенно высок у лиц, которые изначально не были инфицированы *H.pylori*.

4. Эти больные требуют пристального контроля и использования для профилактики ЖКТ-осложнений не только ИПП, но и препаратов, об-

ладающих гастропротективными свойствами, таких как ребамипид.

5. Конечно, необходимы дальнейшие работы в данном направлении, прежде всего, проведение многоцентровых контролируемых исследований на существенно большем клиническом материале.

### Литература/References

1. Мороз, Е.В. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии / Е.В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2018. 14(3):15–26. [Moroz EV. Complications in the gastrointestinal tract in antithrombotic therapy / Moroz EV, [et al.] // General Reanimatology: 2018; 14(3):15–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-15-26>.]

2. Fischbach, W. Drug-induced gastrointestinal bleeding / W. Fischbach // Internist (Berl). 2019 Jun; 60(6):597–607. doi: 10.1007/s00108-019-0610-y.

3. Di Minno, A. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives / A. Di Minno [et al.] // Thromb Res. 2015 Dec; 136(6):1074–1081. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.016. Epub 2015 Oct 14.

4. Cheung, K.S. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management / K.S. Cheung, W.K. Leung // World J. Gastroenterol. 2017 Mar 21; 23(11):1954–1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.

5. Ray, W.A. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Co-therapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding / W.A. Ray [et al.] // JAMA. 2018 Dec 4; 320(21):2221–2230. doi: 10.1001/jama.2018.17242.

6. Luo, P.J. Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding Among Aspirin Users: An Old Issue With New Findings From a Population-Based Cohort Study / P.J. Luo [et al.] // J. Formos Med Assoc. 2019 May; 118(5):939–944. doi: 10.1016/j.jfma.2018.10.007. Epub 2018 Oct 23.

7. Lauffenburger, J.C. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy / J.C. Lauffenburger [et al.] // Pharmacotherapy. 2015 Jun; 35(6):560–568. doi: 10.1002/phar.1597. Epub 2015 Jun 4.

8. Бордин, Д.С. Методы диагностики *Хеликобактер пилори* (*Helicobacter pylori*): Методические рекомендации / Д.С. Бордин [и др.]. – М., 2019. [Bordin, D.S. Methods of diagnostics of *H.pylori* / D.S. Bordin [et al.] // Methodical recommendation. Moscow, 2019. <https://endoexpert.ru/stati/metody-diagnostiki-khelikobakter-pilori-helicobacter-pylori-metodicheskie-rekomendatsii>.]

9. Ray, W.A. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding / W.A. Ray [et al.] // Gastroenterology. 2016 Dec; 151(6):1105–1112.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.054. Epub 2016 Sep 14.

10. Negovan, A. The contribution of clinical and pathological predisposing factors to severe gastro-duodenal lesions in patients with long-term low-dose aspirin and proton pump inhibitor therapy / A. Negovan [et al.] // Eur J. Intern Med. 2017 Oct; 44:62–66. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.017. Epub 2017 May 31.

11. Chan, E.W. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study / E.W. Chan [et al.] // Gastroenterology. 2015 Sep; 149(3):586–595.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.002. Epub 2015 May 8.

12. Marcum, Z.A. Gastroprotective agent underuse in high-risk older daily non-steroidal anti-inflammatory drug users over time / Z.A. Marcum [et al.] // J. Am Geriatr Soc. 2014 Oct; 62(10):1923–1927. doi: 10.1111/jgs.13066. Epub 2014 Oct 3.

13. Dinzer, D. NSAID, antiaggregant, and/or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year period? / D. Dinzer [et al.] // Turk J. Gastroenterol. 2019 Jun; 30(6):505–510. doi: 10.5152/tjg.2019.19057.

14. Guo, X. Incidence and related factors of upper gastrointestinal bleeding in a

Chinese population of peripheral arterial disease during a six-year follow-up / X. Guo [et al.] // Int Angiol. 2014 Feb; 33(1):65–69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452088/>

15. Jensen, B.E. High prevalence of ulcer bleeding risk factors in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention/ B.E. Jensen [et al.] // Dan Med J. 2015 Jun; 62(6). pii: A5092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036886/>.

16. Baty, V. *Helicobacter pylori* Infection Management in Elderly Patients with Oral Anticoagulation / V. Baty // Am J. Med. 2018 May; 131(5):e221. doi: 10.1016/j.amjmed. 2017.04.023.

17. Tincani, E. *Helicobacter pylori*, a frequent and potentially dangerous guest in the gastroduodenal mucosa of anticoagulated patients / E. Tincani [et al.] // Am J. Med. 2000 Feb; 108(2):165–167. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00412-x

18. Sarri, G.L. *Helicobacter pylori* and low-dose aspirin ulcer risk: A meta-analysis / G.L. Sarri, S.E. Grigg, N.D. Yeomans // J. Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar; 34(3):517–525. doi: 10.1111/jgh.14539. Epub 2018 Dec 17.

19. Venerito, M. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on non

steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors / M. Venerito [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jun; 47(11):1464–1471. doi:10.1111/apt. 14652. Epub 2018 Apr 14.

20. Lai, K.C. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use / K.C. Lai [et al.] // N Engl J. Med. 2002 Jun 27; 346(26):2033–2038. doi: 10.1056/NEJMoa012877

21. Chan, F.K. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen / F.K. Chan [et al.] // N Engl J. Med. 2001 Mar 29; 344(13):967–973. doi: 10.1056/NEJM200103293441304

22. Chan, F.K. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users / F.K. Chan [et al.] // Gastroenterology. 2013 Mar; 144(3):528–535. doi: 10.1053/j.gastro. 2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.



УДК 616-006.43

## Анемический синдром в онкологии – причины появления и пути коррекции

М.В. Галайко<sup>1</sup>, В.Т. Сахин<sup>2</sup>, А.В. Губкин<sup>1</sup>, О.А. Рукавицын<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧУЗ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД», г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Московская обл., г. Подольск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

**Резюме.** Анемический синдром нередко осложняет течение онкологического заболевания. По данным эпидемиологических исследований, частота этого осложнения варьирует от 30 до 67% в зависимости от стадии основного заболевания. Комплекс причин приводит к развитию анемии, в их числе, прямое воздействие опухоли на миелопоэз, провоспалительные цитокины, токсичность химиотерапевтических режимов и нарушение энергетического обмена. Анемия, связанная с опухолевым процессом, является разновидностью анемий хронических заболеваний, в связи с чем ведущую роль в патогенезе играет активация иммунной системы. Анемический синдром крайне негативный фактор прогноза в отношении основного заболевания и общей выживаемости, кроме того, он существенно снижает качество жизни, ухудшает эмоциональное состояние и приверженность пациентов к химиотерапии. В настоящее время для коррекции анемии активно применяются эритропоэз-стимулирующие агенты, пероральные формы железа. За последние 5 лет разработаны клинические рекомендации, содержащие алгоритм коррекции анемии у онкобольных. Однако ввиду сложности и разнообразия онкологических заболеваний клинические рекомендации требуют расширения доказательной базы и проведения исследований.

**Цель настоящего обзора.** Детально охарактеризовать особенности этиологии, патогенеза анемического синдрома у онкологических пациентов, а также рассказать о возможных патогенетических лечениях.

## Anemic syndrome in oncology – etiology and treatment options

M.V. Galaiko<sup>1</sup>, V.T. Sakhin<sup>2</sup>, A.V. Gubkin<sup>1</sup>, O.A. Rukavitsyn<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FGKU «1586 Voennyj klinicheskiy gospiťal» MO RF, Moskovskaya oblast', g. Podol'sk, Rossijskaya Federacziya

<sup>3</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

**Abstract.** Anemic syndrome often complicates the course of cancer. According to epidemiological studies, the incidence of this complication varies from 30% to 67%, depending on the stage of the underlying disease. A complex of reasons leads to the development of anemia, including the direct effect of the tumor on myelopoiesis, proinflammatory cytokines, toxicity of chemotherapy regimens, and impaired energy metabolism. Cancer-related anemia is a type of anemia of chronic diseases. Hence, activation of the immune system plays a pivotal role in the pathogenesis. Cancer-related anemia is an extremely negative prognostic factor for the underlying disease and overall survival; in addition, it significantly reduces the quality of

life, worsens the emotional state and adherence of patients to chemotherapy. Erythropoiesis-stimulating agents and oral forms of iron are used for anemia treatment. Over the past 5 years, clinical guidelines have been developed. However, it requires an expansion of the evidence base and research, due to the complexity and diversity of cancer.

The aim of this review is to characterize in details the features of the etiology, pathogenesis of cancer-related anemia, and pathogenetic treatment options.

**Введение.** Анемический синдром часто сопровождает пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах заболевания и при этом снижается как качество жизни пациентов, так и эффект от проводимого лечения. Нередко анемия является причиной первичного обращения пациента за медицинской помощью, также она может присоединиться в процессе лечения (хирургического, химиотерапевтического и/или облучения) и, наконец, анемия сопровождает большую часть пациентов, находящихся на паллиативном лечении.

**Эпидемиология.** Самое масштабное исследование, посвященное эпидемиологии анемии у онкологических больных (с включением более 15 000 пациентов), проводилось с 2001 по 2002 г. в 34 европейских странах. По результатам у 30% пациентов анемия диагностирована до какого-либо противоопухолевого лечения, на фоне же лечения процент пациентов с анемией возрос до 67%. Чаще всего анемия встречалась у пациентов с гинекологическими опухолями и раком лёгкого, затем рак молочной железы [1]. В исследование А. Массит и др. было включено 888 пациентов с онкозаболеваниями, из них анемия диагностирована у 63% больных, причем процент увеличивался по мере прогрессии заболевания. Лидирующие позиции по числу случаев анемии и их тяжести занима-

ли пациенты с раком лёгкого и раком яичников (73,5 и 67,9% соответственно) [2].

**Этиология.** Комплекс различных причин приводит к развитию анемического синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями:

1. Прямое воздействие опухолевого процесса на костный мозг, то есть инфильтрация костного мозга метастазами и, как следствие, миелосупрессия.

2. Кровопотеря вследствие распада опухоли (обычно возникает при урогенитальных, гастроинтестинальных и гинекологических опухолях).

3. Кровопотеря во время хирургического лечения.

4. Гемолиз (характерен для лимфопролиферативных заболеваний).

5. Нарушение эритропоэза, неадекватный эритропоэтиновый ответ на гипоксию, замедление высвобождения запасов железа (анемия хронических заболеваний (АХЗ)).

6. Миелотоксический эффект химиорадиотерапии.

7. Снижение выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) в результате нефротоксического действия химиотерапевтических препаратов.

8. Анорексия (как побочный эффект химиотерапии) приводит к нарушению питания и дефициту витамина В12, фолатов, железа.

9. Анорексия и нарушение мета-

болизма, обусловленные провоспалительными цитокинами [3, 4].

В большинстве случаев анемический синдром – это результат действия нескольких этиологических факторов, и определить его ведущую причину не представляется возможным.

Согласно упомянутым ранее эпидемиологическим исследованиям, определенный процент пациентов страдает анемией до начала какого-либо терапевтического вмешательства и случаи классифицируются как анемия хронических заболеваний (АХЗ).

Анемия хронических заболеваний – сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма пациента на длительно текущий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс. В его основе лежит нарушенная пролиферация эритроидных предшественников. Анемия злокачественных новообразований – частный случай АХЗ [5].

Наиболее частые симптомы анемии (бледность кожных покровов, тахикардия) вначале беспокоят пациентов при физической нагрузке. По мере прогрессирования нарушения оксигенации тканей становятся постоянными усталость, анорексия, головокружение, подавленное настроение, мышечная слабость, снижение толерантности к нагрузкам [6]. Стоит отметить, что усталость существенно снижает качество жизни пациентов. По данным опроса, из 419 пациентов с различными видами онкологии 61% больных утверждали, что усталость больше отрицательно сказывается на качестве жизни, чем связан-

ный с опухолевым процессом болевой синдром [7].

В зависимости от цветового показателя (степени насыщения эритроцита гемоглобином) различают анемии хронических заболеваний при злокачественных новообразованиях: нормохромную, нормоцитарную, гипопролиферативную (уровень ретикулоцитов ниже нормы); показатели обмена железа (с помощью которых можно распознать АХЗ): нормальная или низкая концентрация сывороточного железа, низкая общая железосвязывающая способность сыворотки, низкий уровень трансферринового железа в сочетании с нормальным или повышенным уровнем сывороточного ферритина, который, как известно, отражает состояние запасов железа [8]. Однако важно отметить, что ферритин (помимо своей железозапасающей функции) является также провоспалительным белком, поэтому в случае наличия у пациента хронического воспалительного процесса данный показатель может оказаться неинформативным или ввести в заблуждение. И здесь определенную диагностическую ценность имеет растворимый трансферриновый рецептор (рТФР), являющийся фрагментом мембранного рецептора эритроидных предшественников, который можно определить в плазме крови. Концентрация рТФР увеличивается в условиях абсолютного дефицита железа или в условиях нарушенного эритропоэза с нормальным тканевым запасом железа. Кроме того, известно, что у онкологических пациентов с анемией концентрация рТФР была значительно выше, чем у

пациентов без таковой [9].

Таким образом, при исследовании обмена железа четко определяется так называемый функциональный дефицит железа – состояние, при котором железо «запирается» в хранилище (ретикулоэндотелиальная система (РЭС) макрофагов) и не включается в эритропоэз [10].

Однако по мере прогрессирования основного заболевания или проведения терапии к функциональному дефициту железа могут присоединиться другие факторы, которые изменяют характер анемии (например, дефицит витаминов или токсический эффект химиотерапии).

**Патогенез.** В основе этиопатогенеза выделяют следующие процессы:

- сокращение периода жизни эритроцитов в сочетании с их повышенной деструкцией;

- увеличение секреции гепцидина и, как следствие, нарушение метаболизма железа;

- снижение секреции ЭПО под действием медиаторов воспаления;

- нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза.

В литературе нередко встречается утверждение, что анемия, возникающая у пациентов со злокачественными заболеваниями, почти всегда ассоциирована с воспалением, в то же время провоспалительные факторы различными путями оказывают влияние на эритропоэз [11].

Провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), с одной стороны синтезируются активированными иммунными клетками в ответ на опухолевый процесс, с другой

стороны – клетками опухоли. Такая агрессивная иммунная реакция вызывает активацию макрофагов, которые являются непосредственными участниками эритрофагоцитоза. В результате этого процесса происходит деструкция эритроцитов [12].

Увеличение секреции гепцидина и нарушение метаболизма железа. Гепцидин – это пептидный гормон, основной регулятор метаболизма железа, синтезируется клетками печени. Он контролирует доставку железа в плазму крови от энтероцитов тонкого кишечника, макрофагов, осуществляющих эритрофагоцитоз, и от гепатоцитов. Гепцидин действует путем связывания и инактивации ферропортина – единственного экспортера клеточного железа. Выработка гепцидина регулируется по принципу обратной связи – чем больше железа в плазме крови, тем больше экспрессия гепцидина [13]. Гепцидин является белком острой фазы. Под действием провоспалительных цитокинов (главным образом ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), происходит его гиперэкспрессия. Под действием высоких концентраций гепцидина энтероциты и макрофаги расщепляют ферропортин, задерживая высвобождение железа. Таким образом, железо блокируется в клетках тонкого кишечника и РЭС макрофагов, и не включается в эритропоэз [14, 15].

В исследовании В.Т. Сахина и др. выявлена прямая взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина, что подтверждает стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез основного регулятора обмена железа. Также выявлена взаимосвязь между концентрациями гепцидина и интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ФНО $\alpha$ . На ос-

новании вышесказанного верно утверждение, что для пациентов с солидными опухолями и наличием анемии до начала противоопухолевого лечения характерно развитие функционального дефицита железа [16, 17].

Снижение секреции эритропоэтина под действием медиаторов воспаления. Эритропоэтин (ЭПО) – фактор роста, который специфическим образом контролирует эритропоэз, обеспечивает выживаемость, пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников. В норме большая часть ЭПО синтезируется перитубулярными интерстициальными клетками почек, меньшая – клетками печени. Для выполнения своей задачи ЭПО необходимо активироваться и связаться с трансмембранным рецептором эритропоэтина (рЭПО), экспрессирующимся на поверхности эритроидных предшественников (в большей степени на колониеобразующих единицах эритрона). Соединение ЭПО со своим рецептором вызывает димеризацию последнего и активацию сигнального пути. Таким образом, происходит активация дифференцировки и пролиферации предшественников эритроцитов [18].

Перитубулярные интерстициальные клетки почек чрезвычайно чувствительны к тканевой гипоксии. В ответ на гипоксию клетки активно синтезируют ЭПО, в результате уровень ЭПО в плазме прогрессивно увеличивается, и это вызывает активную выработку ретикулоцитов и эритроцитов. Когда количество эритроцитов в циркулирующей крови достаточно для обеспечения нор-

мальной оксигенации тканей, секреция ЭПО снижается и эритропоэз замедляется. Так работает механизм обратной связи, который регулирует эритропоэз посредством тканевой гипоксии и ЭПО [19].

Важно отметить, что функция эритропоэтина не ограничивается исключительно стимуляцией эритропоэза. Эритропоэтин способен замедлять распад ДНК в клетках-предшественниках и тормозить апоптоз, что обеспечивает выживаемость клеток и дальнейшую дифференцировку до ретикулоцитов. Система ЭПО стимулирует мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников, постнатальный ангиогенез. Эритропоэтиновый рецептор экспрессируется не только на эритроидных предшественниках, матричная РНК (мРНК) рецептора была выявлена в эндотелиальных клетках человека, клетках мозга плода, тканях сердца. В контексте рассматриваемой проблемы важно, что система ЭПО также широко распространена в опухолевых тканях [20].

Отмечено, что уровень сывороточного ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями очень низкий и не соответствует уровню гемоглобина, что указывает на подавление секреции данного фактора роста [21].

Действительно, продукция провоспалительных цитокинов подавляет синтез ЭПО, индуцированный гипоксией. Ведущая роль в этом процессе принадлежит ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ . Обнаружено, что экспрессия гена ЭПО регулируется факторами транскрипции GATA-2 и NF- $\kappa$ B. Они способны как подавлять, так и активировать экспрессию гена ЭПО.

Повышенный уровень ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  подавляют экспрессию гена ЭПО через GATA-2 и NF- $\kappa$ B [22]. Кроме того, ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  оказывают прямое повреждающее действие на перитубулярные клетки почек, синтезирующие ЭПО [23].

Высокая концентрация провоспалительных цитокинов в крови провоцирует выработку активных форм кислорода, которые также ответственны за дефицит ЭПО у онкологических больных. Активные формы кислорода ( $O^{\circ}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH\dot{I}$ ) подают ложный сигнал об уровне  $O_2$  перитубулярным клеткам почек, следовательно, синтез ЭПО снижается. Оксидативный стресс напрямую повреждает эритроциты и подавляет пролиферацию их предшественников [24, 25].

Помимо снижения концентрации самого ЭПО, под действием интерферона гамма (ИНФ $\gamma$ ) снижается экспрессия рЭПО на клетках-предшественниках, более того, высокий уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 снижает чувствительность рЭПО. Связывание ЭПО с трансмембранным рецептором на поверхности эритроидных предшественников запускает сигнальный JAK/STAT путь, под действием воспалительных цитокинов ЭПО-опосредованная передача по сигнальному пути снижается [26, 27].

Кроме того, важно упомянуть влияние провоспалительных цитокинов на энергетический обмен. Так, ИЛ-1 индуцирует развитие анорексии путем воздействия на ядра гипоталамуса, подавляет выработку инсулина панкреатическими клетками. Все это также приводит к анемии, поскольку процесс дифференцировки

клеток-предшественников напрямую зависит от метаболизма глюкозы [28, 29].

ФНО $\gamma$  вызывает инсулинорезистентность, ингибирует рецепторы инсулина, нарушает обмен жирных кислот. Вмешательство в обмен жиров и углеводов нарушает созревание эритроидных предшественников [30].

Резюмируя вышесказанное, патогенез анемического синдрома у онкологических больных сложный и многофакторный. Однако главный механизм означает взаимодействие противоопухолевого иммунитета и опухоли. В результате выделяется масса провоспалительных цитокинов, активируются белки острой фазы, и в центре этого «иммунного шторма» оказывается эритропоэз.

**Лечение.** Пациенты со злокачественными новообразованиями нуждаются в коррекции анемии. Известно, что наличие анемии ухудшает прогноз таких пациентов.

Прежде всего, анемия усугубляет гипоксию опухолевой ткани, способствует прогрессированию болезни, метастазированию, снижает эффективность химиорадиотерапии [31].

Связанная с анемией общая слабость негативно влияет на качество жизни и, как следствие, снижает переносимость и мотивацию для продолжения противоопухолевой химиотерапии. Это приводит к тому, что пациентам снижаются дозы вводимых препаратов и/или увеличивают межкурсовые перерывы, что значительно снижает ответ на лечение и ухудшает прогноз основного заболевания [32].

Подход к лечению анемического синдрома должен быть комплексным.

Необходимо учитывать стадию основного заболевания, проводимое лечение (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое), общее состояние пациента.

На сегодняшний день имеется несколько вариантов терапии анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями:

1. Переливание компонентов крови.
2. Терапия эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА).
3. Терапия препаратами железа.

Гемотрансфузии. До появления ЭСА переливание эритроцитарной массы было единственным методом лечения анемии. Данный метод эффективен у пациентов с анемией тяжелой степени ( $Hb < 80\text{г/л}$ ), при наличии кровотечения, а также у пациентов, требующих хирургического вмешательства.

Однако применение такой терапевтической опции у пациентов онкологического профиля ограничено по ряду причин. Прежде всего, это передача инфекционных агентов, трансфузионные реакции, перегрузка железом, риск развития тромботических осложнений, рецидив или опухольная прогрессия.

Соответственно, при назначении трансфузионной терапии не рекомендуется ориентироваться только на уровень гемоглобина. Необходимо учитывать общее состояние пациента (соматический статус), возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные), скорость снижения гемоглобина, режим текущей или планируемой хи-

миотерапии (высокодозные курсы), или лучевой терапии [33, 34].

В практических рекомендациях Американской ассоциации клинических онкологов и гематологов совместно с NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендуется переливание минимального количества эритроцитарной массы и только для пациентов с тяжелой степенью анемии в целях максимально быстрого подъема гемоглобина до безопасных значений [35, 36]. Вместе с тем допускается постоянное переливание эритроцитарной массы только у пациентов хосписов, то есть находящихся на паллиативном лечении [37]. Это именно та ситуация, при которой необходимость быстрого облегчения состояния и улучшения качества жизни превышает возможные побочные эффекты.

Терапия эритропоэз-стимулирующими агентами. Имеющаяся терапевтическая опция представляет наибольший интерес для исследователей.

Рекомбинантный человеческий ЭПО составляет группу препаратов, в которую входит эпоэтина альфа (ЭПО $\alpha$ ), эпоэтин бета (ЭПО $\beta$ ) и дарбэпоэтин альфа. В 1993 г. Food and Drug Administration (FDA) (США) одобрила данную группу препаратов для лечения анемии у онкологических больных. ЭПО $\alpha$  и ЭПО $\beta$  являются короткодействующими и требуют повторного введения для поддержания необходимого уровня гемоглобина. Дарбэпоэтин альфа, напротив, имеет более продолжительный период полужизни после подкожного введения, что поз-

воляет увеличивать интервалы между введением для поддержания должного уровня гемоглобина. Все три препарата фармакологически и биологически эффективны; режимы введения: подкожный и внутривенный [38].

Положительные эффекты от применения ЭСА заключаются в постепенной нормализации уровня гемоглобина и сокращении количества гемотрансфузий у пациентов с онкологическими заболеваниями. Это подтверждено метаанализом, в котором проанализировано 20 102 пациента из 91 рандомизированного клинического исследования, которое оценивало применение ЭСА для онкологических больных, находящихся на химиотерапии и без нее [39].

Тем временем терапия ЭСА в ряде случаев сопряжена с тромбоэмболическими осложнениями.

По мнению ряда исследователей, частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, проходящих химиотерапию, зависит от стартового уровня гемоглобина. Чем выше уровень гемоглобина, тем выше вероятность развития тромбоэмболических осложнений, в связи с чем специалисты придерживаются мнения, что начало терапии ЭСА возможно только при снижении уровня гемоглобина менее 110 г/л [40, 41]. Интересный факт в исследовании Jr. Smith и др. – не выявлено многократных тромбоэмболических осложнений у пациентов со стартовым уровнем гемоглобина более 130 г/л, находящихся на терапии дарбэпоэтином альфа и не получающих химиотерапии [42]. При этом отсутствуют исследования, оценивающие

риски тромбоэмболических осложнений на терапии ЭСА с применением тромбопрофилактики (например, антикоагулянтов).

Согласно клиническим рекомендациям ESMO (2018) рекомбинантные ЭПО рекомендованы [43]:

- пациентам с анемией, с анемическими симптомами, которым проводится химиотерапия или комбинированная лучевая и химиотерапия (уровень гемоглобина менее 100 г/л);

- пациентам без анемических симптомов, которым также проводится химиотерапия (уровень гемоглобина менее 80 г/л).

Рекомендованный режим дозирования:

- 450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю или 150 МЕ/кг 3 раза в неделю для ЭПОα;

- 500 мкг подкожно 1 раз в три недели или 150 мкг п/к 1 раз в неделю для дарбэпоэтина альфа;

- 20 000 МЕ/кг подкожно независимо от массы тела; доза может быть увеличена через 4 нед., если гемоглобин не увеличился хотя бы на 10 г/л для ЭПО тета.

При отсутствии эффекта от лечения через 4 нед. приема продолжение терапии рекомбинантными ЭПО (кроме ЭПО тета), а также замена препарата другим препаратом, не рекомендуется.

Терапия препаратами железа. Решение вопроса о назначении терапии препаратами железа зависит от характера железодефицитного состояния у конкретного пациента. У онкологических больных железодефицит может быть как функциональным, так и смешанным (например, если пациент страдает хроническими



кровотечениями, как в случае гастроинтестинальных опухолей или урогенитальных опухолей). Отечественные и зарубежные специалисты сходятся во мнении, что пероральный прием железа неэффективен, плохо переносится и вызывает побочные эффекты. Во-первых, абсорбция железа в двенадцатиперстной кишке снижена и 95% принятого железа выделяется с калом, кроме того, для преодоления железодефицита у онкологических больных требуются очень большие дозы препарата, а это риск развития побочных эффектов (боль в животе, запоры, тошнота, рвота, изжога) [44, 45]. Во-вторых, пациенты с абсолютным дефицитом железа, а также пациенты, находящиеся на терапии ЭСА, нуждаются в поддержке железосодержащими препаратами, вдобавок парентеральный путь введения предпочтительней. Парентеральный способ введения позволяет обойти систему «гепцидин-ферропортин», быстро увеличить уровень гемоглобина и пополнить запасы железа [46].

Препараты железа для внутривенного введения имеют единую структуру – это коллоидные растворы соединений, состоящих из ядра, содержащего гидроксид  $Fe^{3+}$ , и углеводной оболочки. В мировой практике используется несколько препаратов группы: низкомолекулярный декстран железа, высокомолекулярный декстран железа, глюконат железа, железа изомальтозат, железа карбоксимальтозат, железа ферромакситол. Все они отличаются друг от друга углеводной оболочкой и степенью прочности ее связи с железосодержащим ядром [47].

Результаты исследований свидетельствуют, что препараты железа для внутривенного введения эффективны и безопасны, и могут применяться для коррекции анемии у онкологических больных как в качестве монотерапии, так и в комбинации с эритропоэз-стимулирующими препаратами. Преимуществом является быстрое достижение гематологического ответа, улучшение качества жизни, снижение трансфузионной зависимости и снижение дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов. При этом комбинация ЭСА с парентеральным железом значительно более эффективна, чем ЭСА [48, 49].

При всех положительных сторонах стоит учитывать возможные побочные реакции. Следует избегать одновременного применения парентерального железа с кардиотоксичными химиотерапевтическими препаратами; рекомендуется вводить железо до начала цикла химиотерапии или после него; не рекомендуется применение железа во время активного воспалительного процесса [50].

**Заключение.** Анемия – явление, которое часто встречается у онкологических пациентов. Необходимость лечения анемического синдрома не вызывает сомнений. За последнее десятилетие обнаружены и продолжают исследоваться новые аспекты патогенеза данной формы анемии. В настоящее время на фармакологическом рынке уже имеются и продолжают разрабатываться препараты, позволяющие проводить патогенетическую терапию анемии (ЭСА, парентеральные формы железа). Кроме того, возможно применение препара-

та, ранее не предназначавшегося для терапии анемии, – тоцилизумаб (антитело к рецептору ИЛ-6). Несмотря на имеющиеся рекомендации ESMO (2018) по лечению анемии у онкологических больных, применение ЭСА требует дальнейшего исследования. Остается неясной возможность применения ЭСА у пациентов, которым не проводится химиотерапия, в частности, первичные пациенты, паллиативные пациенты.

### Литература/References

1. Ludwig, H. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig [et al.] // *Eur J. of Cancer.* – 2004. – Vol. 40, N. 15. – P. 2293–2306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
2. Maccir, A. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study / A. Maccir [et al.] // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, N. 1. – P. 124–132. doi: 10.3324/haematol.2014.112813.
3. Schwartz, R.N. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols / R.N. Schwartz // *Am J. of Health-System Pharmacy.* – 2007. – Vol. 64, N. 3. Suppl. 2. – P. S5–S13. doi:10.2146/ajhp060601.
4. Madeddu, C. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach / C. Madeddu [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1-20. doi:10.3389/fphys.2018.01294.
5. Rukovodstvo po gematologii / Pod redakcijem Rukaviczy`na O.A [Hematology guide Ed by O. Rukavitsyn] Anemiya khronicheskikh zabojevanij [Anemia of chronic diseases]. M.: «GEOTAR-Media», 2019. – P. 143-149.
6. Macdougall, I.C. Quality of life and anemia: the nephrology experience / I.C. Macdougall // *Seminars in Oncology.* – 1998. – Vol. 25. Suppl. 7. – P. 39-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9671329>.
7. Curt, G.A. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2 / G.A. Curt // *The Oncologist.* – 2000. – Vol. 5. Suppl. 2. – P. 9-12. [https://doi.org/10.1634/theoncologist.t5-suppl\\_2-9](https://doi.org/10.1634/theoncologist.t5-suppl_2-9).
8. Weiss, G. Iron and anemia of chronic disease / G. Weiss // *Kidney International.* – 1999. – V. 55. Suppl. 69. – P. S12-S17. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.055suppl.69012.
9. Park, S. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients / S. Park // *Oncotarget (electronic journal).* – 2015. – Vol. 6, N. 40. – P. 42803–42812. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4767472/doi:10.18632/oncotarget.5658>.
10. Jay, B. Wish (2006) Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation / B. Jay // *Clin J. of the American Society of Nephrology.* – Vol. 1, Suppl. 1. – P. S4–S8. doi.org/10.2215/CJN.01490506.
11. Adamson, J.W. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management / J.W. Adamson // *American Society Hematology Educational Program.* – 2008. – Vol. 2008, N 1. – Pp. 159–165. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.159.
12. Birgegerd, G. Cancer-Related Anemia: Pathogenesis, Prevalence and Treatment / G. Birgegerd [et al.] // *Oncolog.* – 2005. – Vol. 68, N 1. P. 3–11. doi:10.1159/000083128.
13. Ganz, T. Hepcidin. / T. Ganz, R. Ketsueki. – 2016. – Vol. 57, N 10. – P. 1913–1917. doi:10.11406/rinketsu.57.1913.
14. Madu, A.J. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review Medical Principles and Practice / A.J. Madu, M.D. Ughasoro. – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 1–9. doi:10.1159/000452104.
15. Cheng, Z. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia / Z. Cheng [et al.] // *Hematology.*

– 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 134–138. doi:10.1080/16078454.2020.1738098.

16. Sakhin, V.T. Patogeneticheskie osobennosti anemii u bol'nykh s solidny`mi opukholyami [Pathogenetic characteristics of anemia in patients with solid tumors] / V.T. Sakhin [et al.] // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2017. – Vol. 10, N 4. – P. 514–518. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518

17. Sakhin, V.T. Anemiya pri khronicheskikh zabolevaniyakh: klyuchevy`e mekhanizmy` patogeneza u pacientov so zlo-kachestvenny`mi novoobrazovaniyami i vozmozhny`e podkhody` k klassifikaczi [Anemia of chronic diseases: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches] / V.T. Sakhin [et al.] // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2019. – Vol. 12, N. 3. – P. 344–349. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344–349.

18. Lacombe, C. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney / C. Lacombe [et al.] // J. of Clin Investigation. – 1998. – Vol. 81, N 2. – P. 620–623. doi: 10.1172/JCI113363.

19. Ferrario, E. Treatment of cancer-related anemia with epoetin-alfa: a review / E. Ferrario [et al.] // Cancer treatment review. – 2004. – Vol. 30, N 6. – P. 563–575. doi:10.1016/j.ctrv.2004.04.005.

20. Spivak, J.L. Erythropoietin Is Both a Mitogen and a Survival Factor / J.L. Spivak [et al.] // Blood J. – 1991. – Vol. 77, N 6. – P. 1228–1233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1705834/>

21. Spivak, J.L. The blood in systemic disorders / J.L. Spivak // The Lancet. – 2000. – Vol. 355, N 9216. – P. 1707-1712. doi:10.1016/s0140-6736(00)02249-2.

22. La Ferla 1, K. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB / K. La Ferla 1 [et al.] // The FASEB J. – 2002. – Vol. 16, N 13. – P. 1811–1813. doi: 10.1096/fj.02-0168fje.

23. Weiss, G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // Blood J. – 2019. – Vol. 133, N 1. – P. 40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

24. Sailaja, Y.R. The antioxidant status during maturation of reticulocytes to

erythrocytes in type 2 diabetics / Y.R. Sailaja, R. Baskar, D. Saralakumari // Free Radical Biology Medicine. – 2003. – Vol. 35, N 2. – P. 133–139. doi: 10.1016/S0891–5849(03)00071-6.

25. Prince, O.D. Late stage erythroid precursor production is impaired in mice with chronic inflammation / O.D. Prince [et al.] // Haematologica. – 2012. – Vol. 97. – P. 1648–1656. doi: 10.3324/haematol.2011.053397.

26. Okonko, D.O. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK-STAT signal transduction / D.O. Okonko [et al.] // International J. of Cardiology. – 2013. – Vol. 163, N 3. P. 359–364. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.045.

27. Jelkmann, W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production / W. Jelkmann // J. Interferon Cytokine Research. – 1998. – Vol. 18, N 8. – P. 555-559. doi: 10.1089/jir.1998.18.555.

28. Patra, S.K. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome / S.K. Patra, S. Arora // Clin. Chimica Acta. – 2012. – Vol. 413, N 13–14. – P. 1025–1034. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.008.

29. Oburoglu, L. Metabolic regulation of hematopoietic stem cell commitment and erythroid differentiation / L. Oburoglu [et al.] // Curr. Opin.Hematol. – 2016. – Vol. 23, N 3. – P. 198–205. doi: 10.1097/MOH.0000000000000234.

30. Patel, H.J. TNF-a and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications /H.J. Patel, B.M. Patel // Life Sciences. – 2017. – Vol. 170. – P. 56-63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033.

31. Hückel, M. Biological consequences of tumor hypoxia / M. Hückel, P. Vaupel // Seminars Oncology. – 2001. – Vol. 28, N 2. Suppl. 8. P. 36–41. doi:10.1016/S0093-7754(01)90211-8.

32. Blackwell, K. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action /K. Blackwell [et al.] // Oncologist. – 2004. – Vol. 9. Suppl. 5. – P. 41–47. doi: 10.1634/theoncologist.9-90005-41.

33. Prescott, L.S. How low should we go: a systematic review and meta-analysis of

the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology / L.S. Prescott [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2016. – V. 46. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.010>.

34. Gilreath, J.A. How I treat Cancer Anemia / J.A. Gilreath, G.M. Rodgers // *Blood J*. – 2020. – Vol. 36, N 7. P. 801–813 doi:10.1182/blood.2019004017.

35. Practice Guidelines in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. National Comprehensive Cancer Network. NCCN [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf) (published on June 2017).

36. Rizzo, J.D American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer / J.D. Rizzo [et al.] // *J. of Clin. Oncology*. – 2010. – Vol. 28 (33). – P. 4996–5010. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2201

37. American Society of Hematology. ASH Statement in Support of Palliative Blood Transfusions in Hospice Setting. Published June 25, 2019. <https://www.hematology.org/advocacy/policy-statements/2019/palliative-blood-transfusions-in-hospice> (Accessed June 25, 2019).

38. Bohlius, J. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin - an updated overview / J. Bohlius [et al.] // *Nature Clin. Practice Oncology*. – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 152–164. doi:10.1038/ncponc0451.

39. Tonia, T. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer / T. Tonia [et al.] // *Cochrane Database Systemic Review*.;12:CD003407. Published 2012 Dec 12. doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5

40. Spivak, J.L. Anemia management in oncology and hematology / J.L. Spivak, P. Gascyn, H. Ludwig // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. Supl. 1. – P. 43–56. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S1-43.

41. Grant, M.D. Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update/ M.D. Grant [et al.] // Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Report No. 13–EHC077-EF. – 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741758/>.

42. Smith, R.E. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / R.E. Smith [et al.] // *J. of Clin. Oncology*. – 2008. – Vol. 26, N 7. – P. 1040–1050. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2885.

43. Aapro, M. Herrstedt on behalf of the ESMO Guidelines Committee / M. Aapro [et al.] // Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. Sup 1. 4. – P. iv97-iv110. doi: 10.1093/annonc/mdx758.

44. Rukavicyz`n, O.A. Anemiya khronicheskikh zabolevanij: otdel`ny`e aspekty` patogeneza i puti korrekczii [Anemia of Chronic Diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment] / O.A. Rukavicyz`n // *Oncohematology*. – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 37–46. doi.org/10.17650/1818–8346-2016-11-1-37-46.

45. Ludwig, H. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients / H. Ludwig [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2015. – Vol. 127, N 23–24. – P. 907-919. <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-015-0893-5>.

46. Abdel-Razeqa, H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology* / H. Abdel-Razeqa, H. Hashem // *Hematology*. – 2020. – Vol. 145. 102837 doi: org/10.1016/j.critrevonc.2019.102837 2019.

47. Girelli, D. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights / D. Girelli [et al.] // *Int. J. of Hematology*. 2017. – Vol. 107, N 1. – P. 16–30. doi:10.1007/s12185-017-2373-3.

48. Gafter-Gvili, A. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials /A. Gafter-Gvili [et al.] // *J.*

Acta Oncologica. – 2013. – Vol. 52, N 1. – P. 18–29. doi.org/10.3109/0284186X.2012.70291.

49. Bastit, L. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia / L. Bastit [et al.]

// J. of Clin. Oncology. – 2008. – Vol. 26, N 10. – P. 1611–1618. doi:10.1200/JCO.2006.10.4620

50. Gilreath, J.A. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia / J.A. Gilreath, D.D. Stenehjem, G.M. Rodgers // Am. Journal of Hematology. – 2014. – Vol. 89, N 2. – P. 203–212. doi:10.1002/ajh.23628.

УДК 617.55-007.43

## Эндоскопическая степлерная эзофагодивертикулостомия при дивертикуле ценкера – простое решение в сложной клинической ситуации

А.П. Чуприна<sup>1,2</sup>, А.Е. Войновский<sup>3,4</sup>, А.Г. Васюкевич<sup>1</sup>, В.М. Сергеева<sup>2</sup>,  
В.В. Гвоздик<sup>1</sup>, С.И. Кубышкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

**Резюме.** Выбор метода хирургического лечения пациентов с дивертикулом глоточно-пищеводного перехода в течение многих десятилетий является предметом острых дискуссий. В настоящее время основным методом радикального лечения в России остается открытая операция – резекция или инвагинация дивертикула в просвет пищевода с миотомией нижней порции крикофарингеальной мышцы. В настоящей работе представлен клинический случай хирургического лечения дивертикула Ценкера у 42-летней пациентки, которая ранее была дважды оперирована с использованием шейных доступов. Дисфагия выявлялась в течение четырех лет до поступления в стационар. В ГВКГ им. Н.Н. Бурденко пациентке была выполнена трансоральная эзофагодивертикулостомия с хорошим клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** дивертикул Ценкера, трансоральная эзофагодивертикулостомия, крикофарингеальная мышца, эндоскопическая хирургия.

## Endoscopic staple diverticulostomy for zenker`s diverticulum: easy way for difficult cases

A.P. Chuprina, A.E. Voynovskiy, A.G. Vasyukevich, V.M. Sergeeva, V.V. Gvozdik,  
S.I. Kubyshkin

<sup>1</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

<sup>2</sup>The branch of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Moscow City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

**Abstract.** The choice of the method of surgical treatment of patients with diverticulum of the pharyngeal-esophageal junction is a subject of discussion. The main method of radical treatment in Russia is open surgery - resection or intussusception of the diverticulum into the lumen of the esophagus with myotomy of the lower portion of the cricopharyngeal muscle. This is a case of surgery treatment of Zenker`s diverticulum. Woman, 42 years old, previously operated twice using cervical surgical cut-down approach. Before admission to the hospital, she suffered from dysphagia for 4 years. At Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko patient underwent transoral esophagodiverticulostomy with good clinical effect.

**Key words:** Zenker's diverticulum, transoral esophagodiverticulostomy, cricopharyngeal muscle, endoscopic surgery.

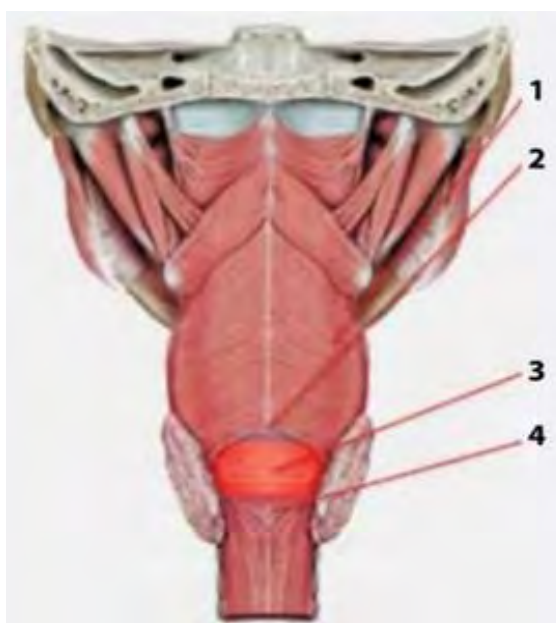
**Введение.** Анатомическое определение дивертикула пищевода – слепо заканчивающийся отросток или выпячивание органа. В 1764 г. К. Ludlow дал первое описание дивертикула как «противоестественного кармана пищевода». В 1804 г. Ф. Dequise показал клиническую симптоматику дивертикулов пищевода. В 1877 г. Ф. Zenker опубликовал работу, посвященную анализу шейного (фарингоэзофагеального) дивертикула, именем которого позже он был назван [1, 2].

Дивертикулы Ценкера образуются в «слабых» местах глоточно-пищеводного перехода (треугольник Лаймера-Киллиана, Ланье-Гаккермана) (рис. 1.) [3].

Причину возникновения заболевания связывают с нарушением координации пропульсивных движений глотки на фоне неполного расслабления верхнего пищеводного сфинктера и крикофарингеальной мышцы [4, 5]. Дивертикулы чаще встречаются у людей в возрасте 50–70 лет, причем у мужчин в 2–3 раза чаще, чем у женщин, в связи с большими размерами гортаноглотки [1, 7].

Стандартным методом радикального лечения в России остается открытая операция – резекция или инвагинация дивертикула в просвет пищевода с проведением миотомии нижней порции крикофарингеальной мышцы [6]. Учитывая то, что чаще хирургическому лечению подвергаются пациенты среднего и пожилого возраста, имеющие ряд сопутствующих заболеваний, преимущество отдается малоинвазивным ме-

тодам [8, 9]. Благодаря этим методам стало возможным эффективно лечить пациентов, у которых открытая операция являлась бы тяжело переносимой и технически сложной [11].



**Рис. 1.** Анатомические «слабые» места глоточно-пищеводного перехода:  
1 – косая порция перстневидно-глоточной мышцы;  
2 – треугольник Лаймера-Киллиана – «слабое» место между перстнеглоточной мышцей и мускулатурой пищевода;  
3 – поперечная порция перстневидно-глоточной мышцы;  
4 – треугольник Ланье-Гаккермана – «слабое» место между нижним сгибателем глотки и перстневидно-глоточной мышцей [3]

(изображение получено с сайта:  
<https://cyberleninka.ru/article/n/pervyyu-opyt-endoskopicheskogo-lechenie-divertikula-tsenkera>)

Представляем клиническое наблюдение хирургического лечения пациентки, которая ранее была дважды оперирована с использованием шейного доступа.

**Пациентка Т., 42 года,** поступила с жалобами на дискомфорт в

горле, нарушение прохождения пищи по пищеводу и застой в нем пищевых масс, требующий опорожнения рукой.

Из анамнеза известно, что в 2014 г. пациентке были выполнены: передняя декомпрессия на уровне межпозвоночного диска CV-CVI, передний спондилез кейджем по поводу левосторонней грыжи межпозвоночного диска CV-CVI. Выписана в удовлетворительном состоянии. С 2015 г. отмечает дискомфорт при глотании, а с декабря 2018 г. – постоянную тупую боль в шее. При рентгенографии выявлена миграция межтелового имплантата, в связи с чем в феврале 2019 г. была оперирована в объеме удаления межтелового имплантата. После выписки из стационара сохранялись жалобы на боли

при глотании, затрудненное прохождение твердой и жидкой пищи; появились жалобы на застой пищи в шейном отделе пищевода, требующий ручного пособия; вновь обратилась за медицинской помощью. При рентгеноскопии в апреле 2019 г. выявлен фарингоэзофагеальный дивертикул размерами 4,5×2,5 см. В ноябре 2019 г. поступила в стационар для хирургического лечения. При рентгеноскопии был визуализирован мешковидный фарингоэзофагеальный дивертикул протяженностью 4,5 см, глубиной 1,7 см, шириной до 2,3 см, длина шейки составила 1,0 см (рис. 2). При эзофагогастродуоденоскопии справа (!) от устья пищевода – полость щелевидной формы, не расширяющаяся при инсuffляции воздуха.

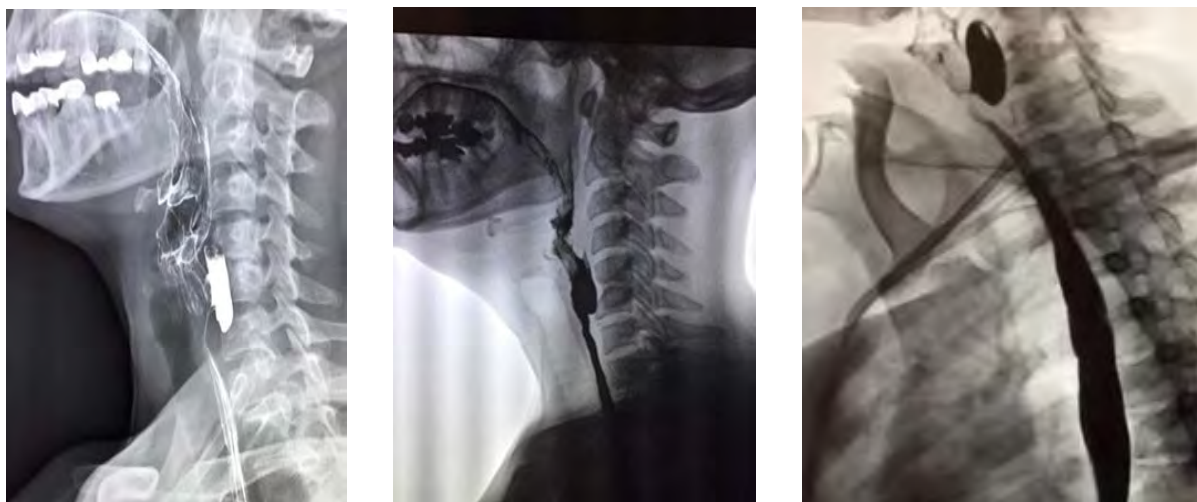


Рис. 2. Мешковидный фарингоэзофагеальный дивертикул

Учитывая то, что пациентка была дважды оперирована с использованием левосторонней цервикотомии, было принято решение в пользу эндоскопической методики, так как классическая операция могла быть сопряжена с техническими трудно-

стями ввиду рубцовых изменений тканей и нарушения нормальных анатомических взаимоотношений органов шеи.

В день операции была проведена эндоскопическая санация полости дивертикула и установлен назога-



стральный зонд для лучшей визуализации просвета пищевода в ходе операции.

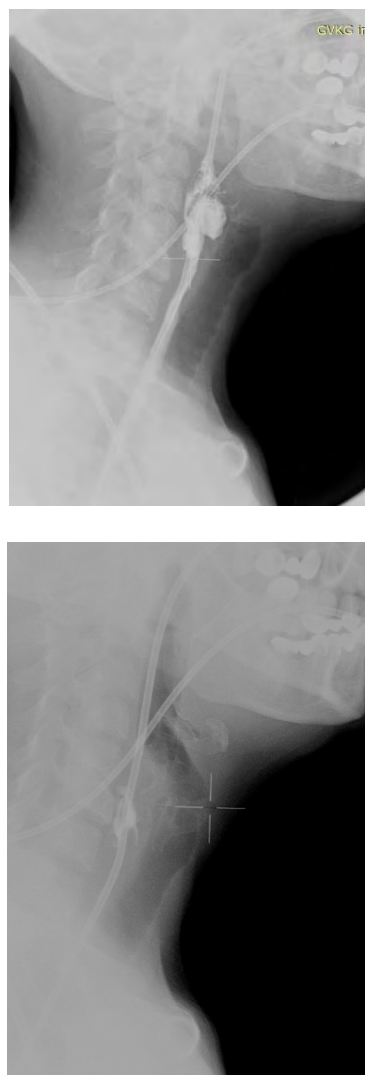
Пациентке была выполнена трансоральная эзофагодивертикулостомия под общей комбинированной анестезией, с интубацией трахеи армированной трубкой № 7,5 и ИВЛ. Использован расширяющий дивертикулоскоп по Weerda («Karl Storz»), с помощью которого были визуализированы устье дивертикула по задне-правой стенке, около 1,5 см, и шпора. Под эндоскопическим контролем с использованием оптического телескопа 0 гр. 4,5 мм, соединенного с эндовидеокамерой 4К, шпора между пищеводом и дивертикулом была прошита 2 нитями (аппарат «Endo Stitch») и взята на держалки с целью контракции. В пищевод и полость дивертикула введен аппарат «Endo GIA» («Covidien») с неизгибаемым картриджем 3,5Ч45 мм. Шпора прошита между лигатурами с пересечением, получены трехрядные механические швы по обе стороны раны.

Таким образом, полость дивертикула была объединена с пищеводом, дивертикулярный карман ликвидирован. Лигатуры со шпоры удалены. Назогастральный зонд оставлен для сброса по нему продуктов секреции желудка и слюнных желез. Длительность операции составила 15 минут. Пациентка экстубирована на операционном столе и доставлена для дальнейшего лечения в коечное отделение.

На 2-е сутки после операции при контрольной рентгеноскопии визуализирована остаточная полость дивертикула размером 1,0Ч2,0 см, не задерживающая контрастное веще-

ство, патологических затёков не обнаружено (рис. 3).

Назогастральный зонд удален, назначено питание по диете № 0. На 3-е сутки диета расширена до № 1. Пациентка выписана на 4-е сутки после операции.



**Рис. 3.** Рентгеноскопия на третьи сутки после операции

**Обсуждение.** Современные эндоскопические методы хирургического лечения дивертикула Ценкера делятся на гибкие и ригидные. Способ с использованием ригидной эндоскопии и техника выполнения такой операции были продемонстрированы

нами в данной статье. Способ с использованием гибкой эндоскопии подразумевает применение стандартного гибкого эндоскопа и проведение через него инструментов для рассечения крикофарингеальной мышцы [10].

В настоящее время нет четких показаний к выбору того или иного метода малоинвазивного хирургического вмешательства при лечении дивертикула Ценкера. В нашем стационаре приоритетным методом является ригидная трансоральная эзофагодивертикулостомия. Вмешательство зарекомендовало себя как эффективное и достаточно безопасное, с коротким периодом реабилитации, что позволяет пациенту быстро вернуть трудоспособность. Вторым аргументом в пользу широкого использования обсуждаемого метода хирургического лечения дивертикула Ценкера является отсутствие риска кровотечения, равно как и других осложнений, в частности присущих гибкой эндоскопии. В данном клиническом наблюдении выбор хирургического доступа был продиктован как двумя предшествующими вмешательствами на шее, так и данными эндоскопии о локализации устья дивертикула. Такой подход позволил избежать неминуемых технических трудностей при визуализации дивертикула в рубцовоизмененных тканях (при открытом доступе) и связанных с этим доступом возможных осложнений. Второй особенностью клинического наблюдения следует признать длительный анамнез в связи с наслоением проявлений патологии шейного отдела позвоночника и дивертикула Ценкера.

**Заключение.** Ригидная эндоскопическая трансоральная эзофагодивертикулостомия является эффективным и безопасным методом лечения, которая может быть и методом выбора у соматически тяжелых пациентов и больных с анатомическими особенностями строения органов и тканей в области операции.

### Литература/References

1. Тамулевичюте, Д.И. Болезни пищевода и кардии. – 2-е изд., перераб. и доп. / Д.И. Тамулевичюте, А.М. Витенас. – М.: Медицина, 1986. – 224 с. [Tamulevichjute, D.I. Bolezni pishhevoda i kardii. 2nd ed. / D.I. Tamulevichjute, A.M. Vitenas. Moscow: Medicina; 1986. (In Russ)]. <https://www.booksmed.com/gastroenterologiya/2792-bolezni-pishevoda-i-kardii-tamulevichyute-vitenas.html>
2. Zenker, F.A. Krankheiten des Oesophagus / In: von Ziemssen H., editors. Handbuch der speciellenpathologie und therapie (Handbook of special pathology and therapy), vol 7 (suppl). Leipzig: FCW Vogel; 1877. p. 1-87.
3. Быков, М.И. Первый опыт эндоскопического лечения дивертикула Ценкера / М.И. Быков, Д.П. Григоров, А.А. Таран // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – № 3(7). – С. 60–64. [Bykov M.I., Grigorov, D.P., Taran, A.A. First Experience of Zenker's Diverticulum Endoscopic treatment. Innovative Medicine of Kuban. 2017;7(3):60-64. (In Russ.)] <https://inovmed.elpub.ru/jour/article/view/95>
4. Климов, А.В. Диагностика и лечение дивертикулов пищевода: дисс. канд. мед. наук / А.В. Климов. – СПб, 2017. – 150 с. [Klimov, A.V. Diagnostika i lechenie divertikulov pishhevoda. [dissertation] / A.V. Klimov. – Saint Petersburg, 2017. (In Russ)]. <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-lechenie-divertikulov-pishevoda>.
5. Петровский, Б.В. Дивертикулы пищевода / Б.В. Петровский, Э.Н. Ванцян. – М., 1968. – 183 с. [Petrovskijj, B.V., Vancjan E.D. Divertikuly pishhevoda / B.V. Petrovskijj, E.D. Vancjan // Moscow; 1986. (In Russ)].

6. Королёв, М.П. Эндоскопическое лечение дивертикула Ценкера / М.П. Королёв [и др.] // Сб. тез. II Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопии»; Санкт-Петербург, 24-25 марта 2011 г. – 2011. – С. 81–83. [Korolev, M.P. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum / M.P. Korolev [et al.] // In: Proceedings of the II Russian scientific and practical conference "Aktualnye voprosy endoskopii"; Saint Petersburg, 24–25 March 2011. 2015:81–83. (In Russ)]. <https://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/64-2015-god/pishchevod-gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezn/579-endoskopicheskoe-lechenie-divertikula-tsenkera.html>.

7. Мусабаев, Н.Х. Современные методы лечения дивертикула пищевода / Н.Х. Мусабаев [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 20–25. [Musabaev, N.X. [et al.] // Modern operative methods of esophagus diverticulum treatment. Vestnik KazNMU. 2017;(1):20–25. (In Russ)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-lecheniya-divertikula-pischevoda>.

8. Недолужко, И.Ю. Эндоскопическое лечение дивертикула Ценкера у пациентов старшей возрастной группы / И.Ю. Недолужко [и др.] // Клин. геронтология. – 2016. – Т. 25, № 11–12. – С. 56–61. [Nedoluzhko, I.Y. [et al.] // Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum in patients of older age groups. Klinicheskaya Gerontologiya. 2016;25(11-12):56–61. (In Russ)].

<https://kg.newdiamed.ru/issue/id28293/id28317>

9. Абдураимов, А.Б. Дивертикул Ценкера у пожилых пациентов / А.Б. Абдураимов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 1-2. – С. 62–68. [Abduraimov, A.B. Zenker's diverticulum in elderly patients / A.B. Abduraimov [et al.] // Klinicheskaya Gerontologiya. 2019;25(1-2):62–68. (In Russ)]. doi: 10.26347/1607-2499201901-02062-068.

10. Павлов, И.А. Новые методики эндоскопического лечения пациентов с дивертикуллом Ценкера: дисс. ... канд. мед. наук / И.А. Павлов. – М., 2020. – 118 с. [Pavlov, I.A. Novye metodiki endoskopicheskogo lechenija pacientov s divertikulom Cenkera. [dissertation] / I.A. Pavlov. – Moscow, 2020. (In Russ)]. <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/2ec/5.pdf>.

11. Voynovskiy, A. Clinical case of treatment of a patient with an acquired diverticulum of the pharyngoesophageal junction previously operated on the neck / A. Voynovskiy [et al.] // EAES Virtual congress. 23–26 June 2020. [https://academy.eaes.eu/eaes/2020/28th/298704/alexander.voynovskiy.clinical.case.of.treatment.of.a.patient.with.an.acquired.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Ace\\_id%3D1661%2Aot\\_id%3D22932%2Amarker%3D808%2Afeatured%3D16846](https://academy.eaes.eu/eaes/2020/28th/298704/alexander.voynovskiy.clinical.case.of.treatment.of.a.patient.with.an.acquired.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Ace_id%3D1661%2Aot_id%3D22932%2Amarker%3D808%2Afeatured%3D16846). Accessed August 14, 2020.

УДК 616-007-053.1

## Оценка синдрома дисплазии соединительной ткани у абитуриентов на примере малых аномалий развития сердца с позиции военно-врачебной экспертизы в динамике

Потехин Н.П.<sup>1,2,3</sup>, Дацко А.В.<sup>2</sup>, Корякин С.В.<sup>2</sup>,  
Петрова О.Н.<sup>2</sup>, Орлов Ф.А.<sup>1,2,3</sup>, Оводов А.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко  
Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГКУ «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГКВОУ ВПО «Военный университет» МО РФ, г. Москва, Россия

**Цель.** В данной статье авторами изучена частота встречаемости малых аномалий развития сердца (МАРС) при обследовании 583 абитуриентов, проходивших окончательное медицинское освидетельствование военно-врачебной комиссией (ВВК) Военного университета МО РФ в учебном центре (пос. Свердловский, Московская обл.) и спустя 1 год и 8 мес. (повторное обследование).

**Результаты.** Наличие МАРС диагностировано у 14 (2,4%) абитуриентов. Из них наиболее часто выявлялся пролапс митрального клапана (ПМК) I степени – у 9 чел., дополнительные хорды в полости ЛЖ – у 3 чел.; выбухание межпредсердной перегородки без признаков сброса крови – у 1 чел., двухстворчатый аортальный клапан без нарушения функции кровообращения и сердечной недостаточности – у 1 чел. Спустя 1 год и 8 мес. при повторном обследовании ПМК I степени сохранялся у 5 чел. из 9, выявленных у них при поступлении, дополнительные хорды в полости ЛЖ сохранялись у всех 3-х чел., выявленных ранее.

**Заключение.** Таким образом, выявленные на эхокардиографии изменения у абитуриентов с МАРС, признанных годными к поступлению в Военный университет, не являются препятствием для прохождения военной службы и поступления в военно-учебные заведения, и имеют тенденцию к регрессу в период взросления курсантов.

**Ключевые слова:** синдром дисплазии, соединительные ткани, аномалии развития сердца

## Assessment of connective tissue dysplasia syndrome in applicants on the example of small heart abnormalities from the perspective of military medical expertise in dynamics

Potehin NP<sup>1,2,3</sup>, Datsko AV<sup>2</sup>, Koryakin SV<sup>2</sup>,  
Petrova ON<sup>2</sup>, Orlov FA<sup>1,2,3</sup>, Ovodov AYU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Main center of military medical expertise of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>4</sup>Military University of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow

**Objective.** In this article, the authors studied the frequency of small anomalies of development of heart (MARS) in the survey of 583 students, held final medical examination military-the

medical Commission (VVK) of the Military University MO RF in the training center (the village of Sverdlovsk, Moscow region) and after 1 year and 8 months.

**Results.** The presence of MARS was diagnosed in 14 (2.4%) applicants. Of these, the most frequently detected mitral valve prolapse (MVP) of the first degree - in 9 people, additional chords in the LV cavity – in 3 people; bulging of the atrial septum without signs of blood discharge – in 1 person, bicuspid aortic valve without circulatory dysfunction. After 1 year and 8 months. at repeated examination, grade I PMK was preserved in 5 out of 9 people identified at admission, additional chords in the LV cavity were preserved in all 3 people identified earlier.

**Conclusion.** Thus, echocardiographic changes in applicants from MARS, recognized as suitable for admission to a Military University, are not an obstacle to military service and admission to military educational institutions, and tend to regress during the growing up of cadets.

**Key words:** dysplasia syndrome, connective tissue heart abnormalities

**Малые аномалии развития сердца (МАРС)** – это многочисленная группа состояний, в которую входят анатомические отклонения в строении сердца, не вызывающие значительных клинических и гемодинамических (определяющих работу сердца) нарушений [1–6]. Малыми эти аномалии принято считать, потому что они могут исчезать в процессе роста и развития человека и, как правило, не оказывают значимого влияния на работу сердечно-сосудистой системы и всего организма в целом. К МАРС относятся врожденные состояния, характеризующиеся стойкими анатомическими и/или морфологическими изменениями, возникшими в процессе эмбриогенеза или в постнатальном периоде [7–12]. Малые аномалии развития сердца возникают как проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Термин «дисплазия» (греч.) обозначает нарушение развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах. Дисплазия соединительной ткани вызвана дефектом ее формирования вследствие генетически измененного фибриллогенеза [13]. Распространенность соединительной ткани в организме, ее многочисленные функции и участие

практически во всех физиологических и патологических реакциях объясняют при дисплазии расстройства гомеостаза на тканевом или органном уровне, различные морфофункциональные нарушения висцеральных или локомоторных систем [14–17, 25].

В последние годы возросла частота регистрации аномалий сердца, что связано с более массовым распространением ультразвукового исследования (УЗИ). Большая распространенность в популяции различных МАРС (преимущественно у лиц молодого возраста, подлежащих призыву на военную службу и поступающих в военные учебные заведения) обуславливает необходимость изучения этой патологии в целях военно-врачебной экспертизы (ВВЭ).

Умение распознавать аномалии развития сердца и оценивать их клиническое значение поможет избежать диагностических заблуждений, своевременно проводить комплексы лечебных мероприятий и принимать экспертные решения.

Нередко МАРС сопровождают такие патологические состояния, как нарушение сердечного ритма и проводимости, в том числе синдром ранней реполяризации желудочков, син-

дром слабости синусового узла, синдром WPW, повышение электрической активности левого желудочка (ЛЖ), блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия. К аритмогенным МАРС относятся фиброзно-мышечные аномально расположенные хорды и трабекулы, пролапс митрального клапана (ПМК) и пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки, увеличенный и/или пролабирующий Евстахийев клапан [16 – 20].

По данным Главного центра ВВЭ МО РФ, частота выявления МАРС среди лиц призывного возраста колеблется от 39 до 68,9%. Наиболее часто диагностируемыми аномалиями являются: ПМК, дополнительные (аномальные) хорды ЛЖ, аневризма (выбухание) межпредсердной перегородки и открытое овальное окно. По результатам УЗИ сердца нередко выявляются сочетанные МАРС–ПМК с дополнительными хордами левого желудочка (ДХЛЖ) открытым овальным окном [21].

С целью изучения частоты, особенностей выявления ДСТ и как ее следствие МАРС, нами обследованы 583 абитуриента, проходивших окончательное медицинское освидетельствование военно-врачебной комиссией (ВВК) Военного университета МО РФ в учебном центре (пос. Свердловский, Московская обл.) в июле 2017 г. Оценка состояния здоровья абитуриентов проводилась в соответствии с требованиями к состоянию здоровья, установленными Положением о ВВЭ, утвержденным постановлением Правительства РФ 4 июля 2013 г. № 565, приказом МО

РФ № 770 от 20 октября 2014 г. «О мерах по реализации в Вооруженных силах Российской Федерации правовых актов по вопросам проведения военно-врачебной экспертизы» [22, 23].

По результатам окончательного медицинского освидетельствования все обследованные абитуриенты признаны годными к военной службе и годными к военной службе с незначительными ограничениями. Медицинское освидетельствование проводилось с участием врачей-специалистов: терапевта, кардиолога, хирурга, офтальмолога, оториноларинголога, стоматолога, психиатра, невролога, дерматовенеролога.

Всем абитуриентам выполнена электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях и двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) на этапе предварительного медицинского освидетельствования по месту жительства, а также по показаниям на этапе окончательного медицинского освидетельствования в поликлинике – филиале ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (пос. Чкаловский, Московская обл.). [24]

Наличие МАРС диагностировано у 14 (2,4%) абитуриентов. Из них наиболее часто выявлялся ПМК I степени (до 5 мм) – у 9 чел., при этом степень митральной регургитации не превышала 0-1; дополнительные хорды в полости ЛЖ – у 3 чел.; выбухание межпредсердной перегородки без признаков сброса крови – у 1 чел.; двухстворчатый аортальный клапан без нарушения функции кровообращения и сердечной недостаточности – у 1 чел.

Общая оценка физического развития дана по общепринятым крите-

риям с определением 3-х основных характеристик: 1) длины тела; 2) массы тела; 3) окружности грудной клетки. Скелетные аномалии определялись в виде долихостеномелии, деформации грудной клетки, кифоза, сколиоза позвоночника, искривления конечностей, костно-хрящевых дисплазий, плоскостопия I степени.

При этом для абитуриентов с МАРС был характерен астенический тип конституции, мышечная гипотония, «вялая» осанка, незначительный дефицит массы тела. Средний рост у них составил  $179,2 \pm 4,1$  см, вес –  $71,3 \pm 2,9$  кг, индекс массы тела –  $19,5 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>.

У 2 человек (1 – с ПМК, 1 – с дополнительной хордой в полости ЛЖ) определялись деформации грудной клетки – воронкообразная и килевидная соответственно, не сопровождавшиеся нарушением функции внешнего дыхания.

Патологию позвоночника диагностировали при физикальном и рентгенологическом исследовании: у 2 человек с ПМК выявлен сколиоз, кифоз I степени. У них же выявлены положительные клинические тесты на гипермобильность суставов: 1) «большого пальца» (большой палец при его укладывании поперек ладони выступает за ее ульнарный край); 2) «запястья» (свободное охватывание запястья мизинцем и большим пальцем второй руки).

Продольное плоскостопие с использованием подометрического индекса выявлено у 4 военнослужащих по призыву с наличием ПМК.

При аускультации сердца звуковой феномен в виде поздне- или

среднесистолического клика при ПМК определялся у 5 чел.

Среди всех обследованных лиц нарушения ритма на ЭКГ в покое выявлены у 67 (11,4%) чел. от общего числа абитуриентов. Среди них преобладали проявления синусовой аритмии у 55 (79,4%) чел., связанной с актом дыхания. Суправентрикулярная экстрасистолия диагностирована у 7 (1,25%) чел. числом до 300 в сутки, которая в основном была представлена редкими одиночными экстрасистолами. Единичная желудочковая экстрасистолия отмечалась у 5 (0,89%) чел.

Синдром ранней реполяризации желудочков определялся у 11 чел., из них у большей части форма комплекса *QRS* в III отведении и V1-2 были в виде в виде букв «M» или «W» или с зазубренностью на R и S (по типу блокады правой ножки пучка Гиса); у 2 чел. регистрировалось появление комплекса типа *rSr'* в V1-2; отрицательный зубец T в III и в грудных отведениях V1-4 – у 3 (0,53%) чел.

Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса выявлено у 18 (3,2%) чел., среди них полная блокада правой ножки пучка Гиса (*QRS* более 0,11 с) – у 6 (1,07%) чел.; у 2 чел. – преходящее удлинение интервала PQ более 0,20 мс, не зарегистрированное после физической нагрузки.

Среди абитуриентов с наличием МАРС нарушения ритма на ЭКГ в покое выявлены у 12 (85,7%) чел. в виде единичной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, из них же при наличии ПМК у 6 чел. – нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса.

У 6 человек с МАРС при осмотре психиатром и неврологом опреде-

лялся синдром вегетативно-сосудистой дистонии легкой степени без нарушения функции кровообращения в виде эмоциональной лабильности, стойкого красного дермографизма, повышенной влажности кожного покрова.

Все вышеперечисленные абитуриенты с наличием МАРС (за исключением абитуриентов с аневризмой мышечной части межпредсердной перегородки и двустворчатым аортальным клапаном) были признаны годными к поступлению в Военный университет МО РФ и выполнили программу оценки физической подготовленности. Упражнения включали бег на 100 и 3000 м, подтягивание на перекладине, плавание вольным стилем на 100 м.

Спустя 1 год и 8 мес. (в марте 2019 г.) при прохождении ВВК перед заключением контракта о прохождении военной службы повторно обследовано 208 курсантов 2 курса, среди которых было 10 человек с документированным наличием МАРС в период прохождения окончательного медицинского освидетельствования при поступлении в Военный университет МО РФ. При этом ПМК I степени сохранялся у 5 чел. из 9, выявленных при поступлении, степень митральной регургитации по-прежнему не превышала 0-1, дополнительные хорды в полости ЛЖ сохранялись у всех 3 чел., выявленных ранее.

Дефицит массы тела при повторном обследовании не выявлялся. У 2 абитуриентов с ПМК уменьшилась степень выраженности сколиоза и продольного плоскостопия. Нарушения ритма на

ЭКГ в покое выявлены у 36 чел. (6,2% среди общего числа обследованных). Среди них (35 чел.) преобладали проявления синусовой аритмии, связанной с актом дыхания. Суправентрикулярная экстрасистолия диагностирована у 1 (0,4%) курсанта числом до 100 в сутки, которая в основном была представлена редкими одиночными экстрасистолами. Синдром ранней реполяризации желудочков определялся у 51 чел. (8,7% от общего числа изученных)

Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса выявлено у 8 абитуриентов, среди них полная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS более 0,11 с) выявлена у 3 (1,44%) чел. Удлинение интервала PQ более 0,20 мс повторно не выявлено.

**Выводы:** 1. У освидетельствуемого ВВК гражданина наличие МАРС само по себе не дает основания для применения статей Расписания болезней (приложение к Положению о ВВЭ, утвержденное постановлением Правительства РФ 4 июля 2013 г. № 565). Малые anomalies развития сердца не трансформируются со временем в патологию, значимую для ВВЭ. Экспертная оценка должна проводиться в зависимости от наличия сопутствующих нарушений функции органов или систем организма, обусловленных ДСТ.

2. Конкретная форма anomalies сердца требует соответствующего методического подхода к диагностике, изучению особенностей и осложнений. При наличии клинических проявлений (как правило,



ощущений перебоев в работе сердца) и признаков нарушения ритма и проводимости на ЭКГ в покое гражданам показано мониторирование ЭКГ по Холтеру с последующим принятием экспертного решения в зависимости от типа и стойкости нарушений сердечного ритма.

3. Выявленные на ЭКГ изменения у абитуриентов с МАРС, признанных годными к поступлению в Военный университет, частично описываемые в литературе как ЭКГ детского возраста и особенности ЭКГ спортсменов, не являются препятствием для прохождения военной службы и поступления в военно-учебные заведения, и имеют тенденцию к регрессу в период взросления курсантов.

4. По прошествии 1 года и 8 мес. обучения частота выявления МАРС, нарушений ритма и проводимости на ЭКГ уменьшилась, признаков вегетативной дисфункции и дефицита массы тела не встречалось вовсе.

5. Эхокардиография – наиболее информативный метод для выявления МАРС. Обнаружение наиболее распространенной аномалии сердца (ПМК) необходимо проводить в М-и В-режимах с использованием всех доступов, так как в каждом из них лоцируются строго определенные порции створок.

6. Таким образом, основанием для проведения ЭхоКГ абитуриенту является наличие жалоб на ощущения перебоев в работе сердца, аускультативной картины, подозрительной на недостаточность кровообращения, дыхательную недостаточность. Проведение ЭхоКГ всем гражданам, подлежащим призыву на военную службу, абитуриентам военно-учебных заведений, военно-

служащим, в настоящее время целесообразно.

## Литература/References

1. Басаргина, Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Е.Н. Басаргина // Вопр. совр. педиатр. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 129–133. <https://vsp.sprjournal.ru/jour/article/view/1355>.
2. Гнусаев, С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов // Рос. вестн. перинатолог. и педиатр. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 20–25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9500871>.
3. Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца / Э.В. Земцовский [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2012, 1(93):77–81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17587714>.
4. Тимофеев, Е.В. Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых / Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 12–17. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32327998>.
5. Трисветова, Е.А. Частота и структурные (эхокардиографические) особенности малых аномалий сердца / Е.А. Трисветова [и др.] // Ультразв. и функц. диагн. – 2002. – № 3. – С. 81–86. [http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD\\_2002\\_3\\_81](http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2002_3_81)
6. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь, 2005. – С. 246. [Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Endothelial vasoactive mediators in young patients with minor heart anomalies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(3):56-60. (In Russ.)] <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1251>.
7. Верещагина, Г.Н. Диспластическое сердце. Частота и характер нарушений ритма / Г.Н. Верещагина // IV Межд. Славянский конгр. по электростимул. и клин. электрофизиол. сердца «Кардиостим-2000». – СПб., 2000. – С. 46. [Vereshchagin, G.N. Dysplastic heart. The frequency and nature of rhythm disturbances / G.N. Vereshchagin // IV Int. Slavic Congr. by electrical stimulus. and

a wedge. electrophysiol. hearts "Cardio-Steam-2000". - SPb., 2000. - P. 46. (In Russ.).

8. Земцовский, Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. - С. 115. [Zemtsovsky, E.V. Connective tissue dysplasias of the heart / E.V. Zemtsovsky. - SPb.: LLP "Politex-Nord-West", 2000. - P. 115. (In Russ.)]

9. Наследственные нарушения соединительной ткани: рос. рекоменд. / Всерос. науч. общ. кардиологов. Секция дисплазии соединительной ткани сердца. - М., 2009. - С. 24. [Hereditary connective tissue disorders: grew. recommend. / Vseros. scientific. total cardiologists. Section of dysplasia of the connective tissue of the heart. - M., 2009. - P. 24. (In Russ.)].

10. Остроумова, О.Д. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.Д. Остроумова. - М., 1995. - С. 24. [Ostroumova, O.D. Echocardiographic and phenotypic features of patients with connective tissue dysplasia syndrome: author. diss. ... cand. honey. sciences / O.D. Ostroumova. - M., 1995. - P. 24 (In Russ.)].

11. Степура, О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / О.Б. Степура. - М., 1995. - С. 48. [Stepura, O.B. The syndrome of dysplasia of the connective tissue of the heart: author. diss. ... Dr. med. sciences / O.B. Stepura. - M., 1995. - P. 48. (In Russ.)].

12. Суменко, В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.В. Суменко. - 2001. [Sumenko, V.V. Undifferentiated syndrome of connective tissue dysplasia in the population of children and adolescents: author. diss. ... Cand. honey. sciences / V.V. Sumenko. - 2001. (In Russ.)].

13. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему / А.В. Клеменов. - Нижний Новгород, 2002. - С. 46. [Klemenov, A.V. Primary mitral valve prolapse: a modern view of the problem / A.V.

Klemenov. - Nizhny Novgorod, 2002. - P. 46. (In Russ.)].

14. Добавочная хорда левого желудочка и синдром ранней реполяризации желудочков / О.С. Антонов [и др.] // Кардиология. - 1988. - Т. 28, № 9. - С. 82-84. [Accessory chord of the left ventricle and syndrome of early repolarization of the ventricles / O.S. Antonov [et al.] // Cardiology. - 1988. - T. 28, No. 9. - P. 82-84. (In Russ.)].

15. Домницкая, Т.М. Аномально расположенные хорды сердца / Т.М. Домницкая. - М.: Медпрактика-М, 2007. - С. 96. [Domnitskaya, T.M. Abnormally located chords of the heart / T.M. Domnitskaya. - M.: Medpraktika-M, 2007.- P.96. (In Russ.)].

16. Сторожаков, Г.И. Ложные хорды левого желудочка сердца / Г.И. Сторожаков [и др.] // Кардиология. - 1994. - № 8. - С. 75-79. Storozhakov, G.I. False chords of the left ventricle of the heart / G.I. Storozhakov [and others] // Cardiology. - 1994. - No. 8. - P. 75-79. (In Russ.)].

17. Сторожаков, Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2001. - № 6. - С. 287-290. [Storozhakov, G.I. Risk Stratification and Choice of Clinical Tactics in Patients with Mitral Valve Prolapse / G.I. Storozhakov [et al.] // Heart failure. - 2001. - No. 6. - P. 287-290 (In Russ.)].

18. Wroblewska-Kaluzewska, M. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse / M. Wroblewska-Kaluzewska, A. Piorecka-Makula, A. Tomik // Wiad. Lec. - 2000. - Vol. 53, N 9-10. - P. 513-517.

19. Гладких, Н.Н. Информативность сочетания внешних стигм с пролапсом митрального клапана в диагностике костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений / Н.Н. Гладких // Мед. вестн. Северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 23-26. [Gladkikh, N.N. Informative value of the combination of external stigmas with mitral valve prolapse in the diagnosis of musculoskeletal and extracardial visceral changes / N.N. Gladkikh // Med. vestn. North Caucasus. - 2008. - No. 2. - P. 23-26. (In Russ.)].

20. Шуленин, С.Н. Клиническое значение синдрома ранней реполяризации желудочков, алгоритм обследования пациентов / С.Н. Шуленин // Вестн. аритмолог. – 2008. – № 50. – С. 33–39. [Shulenin, S.N. The clinical significance of the syndrome of early repolarization of the ventricles, the algorithm for the examination of patients / S.N. Shulenin // Vestn. arrhythmologist. - 2008. - No. 50. - P. 33–39. (In Russ.)].

21. Трисветова, Е.А. Анатомическая характеристика малых аномалий развития сердца / Е.А. Трисветова, О.А. Юдина // Воен. мед. – 2006. – № 1. – С. 73–76. [Trisvetova, E.L. Anatomical characteristics of small anomalies of heart development / E.L. Trisvetova, O.A. Yudina // Military. honey. - 2006. - No. 1. - P. 73–76. (In Russ.)].

22. Чаплюк, А.А. Малые аномалии развития сердца: изучение и оценка в целях военно-врачебной экспертизы / А.А. Чаплюк [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2018. – № 2. – С. 68–70. [Chaplyuk, A.L. Small anomalies of heart development: study and assessment for the purpose of military medical examination / A.L. Chaplyuk [and others] // Military-medical. zhurn. - 2018. - No. 2. - P. 68–70. (In Russ.)].

23. Постановление Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» с изменениями, вступившими в силу с 10 марта 2020 г., утвержденными постановлением Правительства России от 27 февраля 2020 г. № 207. [Decree of the Government of the Russian Federation of July 4, 2013 No.

565 "On Approval of the Regulations on Military Medical Expertise" with amendments that came into force on March 10, 2020, approved by Resolution of the Government of Russia No. 207 of February 27, 2020 (In Russ.)].

24. Крюков, Е.В. Клиническая оценка факторов риска сердечно-сосудистых осложнений методом математического моделирования у пациентов с разными геометрическими моделями сердца / Е.В. Крюков, Ф.А. Орлов, И.А. Алаторцева // Совр. пробл. здравоохран. и мед. статист. № 3 за 2019 г. – С. 64–74. [Kryukov, E.V. Clinical assessment of risk factors for cardiovascular complications by the method of mathematical modeling in patients with different geometric models of the heart / E.V. Kryukov, F.A. Orlov, I.A. Alatorseva // Sovr. probl. health and honey. extra. No. 3 for 2019 - P. 64–74. (In Russ.)].

25. Махмудова, Ф.М. Особенности кардиогемодинамики и функционального состояния миокарда левого желудочка у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца / Ф.М. Махмудова // Саратовский науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 119–123. [Makhmudova, F.M. Features of cardiohemodynamics and functional state of the left ventricular myocardium in adolescents with dysplasia of the connective tissue of the heart. Makhmudova // Saratov scientific-med. zhurn. - 2011. - T. 7, No. 1. - P. 119–123. (In Russ.)].

УДК 616-089-06

## Анализ факторов риска инфекционных осложнений после краниоцеребральных операций

Е.В. Крюков<sup>1</sup>, Ш.Х. Гизатуллин<sup>1</sup>, М.Н. Зиятдинов<sup>2</sup>, Н.Н. Маркелова<sup>2</sup>,  
С.П. Казаков<sup>1,3</sup>, И.А. Климов<sup>1</sup>, Е.Г. Колобаева<sup>1</sup>, А.В. Ивахин<sup>4</sup>, Н.Б. Есауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «Алгрокон», г. Москва, Россия

**Цель.** Выявление ведущих факторов риска развития послеоперационных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) у больных нейрохирургического профиля с патологией черепа и головного мозга.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1765 пациентов: 1324 мужчин и 441 женщины в возрасте 21–78 лет с патологией черепа и головного мозга, оперированных в период с 2015 по 2019 гг. в нейрохирургическом центре ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (далее – госпиталь). Выявление факторов риска проводилось в отношении ранних послеоперационных ИСМП, возникших до выписки пациентов из госпиталя.

**Результаты.** Наиболее часто регистрировались клинические проявления инфекции дыхательных путей (ИДП) – 425 (24,1%) случаев; инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) – 203 (11,5%) случая; инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 201 (11,4%) случаев и в 10 (0,6%) случаях отмечена генерализованная инфекция (сепсис). У пациентов в плановой краниоцеребральной нейрохирургии в структуре факторов риска ИСМП наибольшее значение имели: время предоперационного пребывания в стационаре ( $r = 0,53$ ); послеоперационная ликворея ( $r = 0,48$ ); длительность хирургического вмешательства, превышающая 4 ч ( $r = 0,41$ ); сахарный диабет ( $r = 0,43$ ); установка дренажей после операции ( $r = 0,37$ ); наличие реопераций, в связи с возникшими осложнениями ( $r = 0,33$ ); избыточная масса тела ( $r = 0,30$ ); в неотложной нейрохирургии: механизм получения повреждения мозга (огнестрельный или неогнестрельный) ( $r = 0,58$ ); первичная инфицированность мозговой раны ( $r = 0,57$ ); наличие переломов костей основания черепа ( $r = 0,47$ ); тип повреждения (проникающее или непроникающее) ( $r = 0,47$ ); отсутствие ранней адекватной антибактериальной терапии ( $r = 0,37$ ); тяжесть повреждения и наличие массивных очагов размоложения мозга ( $r = 0,35$ ); объем переливания крови ( $r = 0,31$ ).

**Заключение.** На основании полученных результатов ключевое значение профилактики ИСМП должно отводиться минимизации длительности как самого оперативного вмешательства, так и времени предоперационного пребывания больного, регулярное выполнение микробиологического мониторинга в отделении и проведение рациональной антибиотикопрофилактики.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; инфекции области хирургического вмешательства; нейрохирургия; микробиология.

## Analysis of risk factors and infectious complications after craniocerebral surgery

E.V. Kryukov<sup>1</sup>, Sh.Kh. Gizatullin<sup>1</sup>, M.N. Ziatdinov<sup>2</sup>, N.N. Markelova<sup>2</sup>,  
S.P. Kazakov<sup>1,3</sup>, I.A. Klimov<sup>1</sup>, E.G. Kolobaeva<sup>1</sup>, A.V. Ivakhin<sup>4</sup>, N.B. Esaulenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology). Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>4</sup>"Logrocon". Moscow, Russian Federation

**Objective.** Identification of the leading risk factors for the development of postoperative infections associated with the provision of neurosurgical medical care.

**Material and methods.** A retrospective analysis of the medical records of 1765 patients was carried out: 1324 men and 441 women aged 21-78 years with a pathology of the skull and brain, operated in the period from 2015 to 2019. in the neurosurgical center of the Main Military Clinical Hospital named after academic N.N. Burdenko. Identification of risk factors was carried out in relation to early infections, associated with the provision of neurosurgical medical care, that arose before patients were discharged from the hospital.

**Results.** The most frequently recorded clinical manifestations of respiratory tract infection - 425 (24.1%) cases; surgical site infections - 203 (11.5%); urinary tract infections - 201 (11.4%) and in 10 (0.6%), generalized infection (sepsis). In patients undergoing planned craniocerebral neurosurgery, the greatest importance were: the time of preoperative hospital stay ( $r = 0.53$ ); postoperative liquorrhea ( $r = 0.48$ ); the duration of the surgical intervention exceeding 4 hours ( $r = 0.41$ ); diabetes mellitus ( $r = 0.43$ ); installation of drains after surgery ( $r = 0.37$ ); reoperation ( $r = 0.33$ ); overweight ( $r = 0.30$ ). In emergency neurosurgery: the brain damage genesis (gunshot or non-gunshot) ( $r = 0.58$ ); wound contamination ( $r = 0.57$ ); the fractures of the skull ( $r = 0.47$ ); type of damage (penetrating or non-penetrating) ( $r = 0.47$ ); lack of early adequate antibiotic therapy ( $r = 0.37$ ); the severity of the injury brain ( $r = 0.35$ ); blood transfusion volume ( $r = 0.31$ ).

**Conclusion.** Based on the results obtained, the key importance of prevention of IAMC should be given to minimizing the duration of both the surgical intervention itself and the time of the patient's preoperative stay, regular microbiological monitoring in the hospital and rational antibiotic prophylaxis.

**Key words:** infections associated with the provision of medical care; surgical site infections; neurosurgery; microbiology.

**Введение.** По данным исследований, ИСМП развиваются у 5–10% пациентов, при этом в отдельных медицинских организациях частота возникновения может достигать 25–70% [2] и отличается более тяжелыми исходами, увеличением срока и стоимости оказания медицинской помощи (ОМП).

В структуре ИСМП особую проблему представляют нозокомиальные инфекции, характеризующиеся тяжелым течением. Этиологиче-

ский спектр таких инфекций (по данным исследований, проведенных в крупных многопрофильных стационарах Российской Федерации) состоит из грамотрицательных микроорганизмов (58,8%), грамположительных (32,8%) и грибов (8,4%) [1–4]. Причиной возникновения ИСМП может являться эндогенная микрофлора при ее транслокации, а также госпитальные штаммы микроорганизмов с полирезистентностью к антибактериальным препаратам.

Особую проблему представляет распространение в отделениях реанимации и интенсивной терапии *A. baumannii* и *K. pneumoniae* с множественной резистентностью к большинству имеющихся в арсенале антибиотиков, включая карбапенемы.

В качестве факторов риска развития ИСМП у пациентов, проходящих лечение в стационарных отделениях нейрохирургического профиля, наиболее часто выделяют длительность госпитализации, индекс массы тела, объем оперативного вмешательства [5–7].

По данным ряда авторов, значимыми факторами риска развития инфекционно-воспалительных краниоцеребральных осложнений являются: дренирование хирургической раны, число предыдущих нейрохирургических вмешательств, наличие инородного материала в полости черепа [8–16].

Периоперационная антибиотикопрофилактика, наряду с соблюдением правил асептики и антисептики, является основным инструментом

профилактики ИОХВ и сокращения срока пребывания больного в стационаре.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование медицинской документации всех пациентов с патологией черепа и головного мозга, получивших хирургическое лечение в нейрохирургическом центре госпиталя с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2019 г.

В исследование включено 1765 историй болезни: 1324 (75%) мужчин и 441 (25%) женщины в возрасте 21–78 лет, которым выполнено 1905 оперативных вмешательств, в том числе 1765 (92,6%) – первично и 140 (7,4%) – повторно, в связи с возникшими осложнениями; 1465 (76,9%) операций было сделано планово и 440 (23,1%) – экстренно. Распределение по виду патологии больных и пострадавших, оперированных первично и повторно, представлено в табл. 1, 2.

**Таблица 1. Распределение больных по виду патологии, оперированных первично и повторно в нейрохирургическом центре госпиталя в 2015-2019 гг.**

№ п/п	Нейрохирургическая патология (МКБ-10)	Количество			
		больные		операции	
		абс.	%	первичные	повторные
1	Новообразования головного мозга, мозговых оболочек, черепных нервов (D33, C70-72, C79.3)	916	51,8	916	38
2	Аневризмы и артериовенозные мальформации головного мозга (I67,0-I67,1)	194	11	194	–
3	Ишемический и геморрагический инсульты (G46, I67,8)	93	5,3	93	4
4	Гидроцефалия (G91)	151	8,6	151	–
5	Внутричерепная травма (S06): огнестрельные черепно-мозговые ранения и тяжелые черепно-мозговые травмы	226	12,8	226	98
6	Посттрепанационные дефекты черепа (T90.2)	185	10,5	185	–
Всего		1765	100	1765/140 1905	

**Таблица 2. Средний возраст больных и показатели, влияющие на возникающие в послеоперационном периоде осложнения**

Показатель	Группа	
	I	II
Средний возраст, лет	13 (от 4 до 19)	20 (от 13 до 43)
Общая длительность госпитализации, сут	54 (21–73)	55 (23–78)
Длительность госпитализации до оперативного вмешательства, сут	2 (от 1 до 4)	4 (от 1 до 7)
Оперативное вмешательство		
Вид:		
- экстренные и срочные (440);	63,9% (281)	36,1% (159)
- плановые (1465);	77,6% (1137)	22,4% (328)
- транскраниальный доступ (1790);	74,6% (1335)	25,4% (455)
- трансназальный доступ (115).	72,2% (83)	27,8% (32)
Длительность:		
- до 4 ч;	57,47% (815)	19,9% (97)
- 4–8 ч;	34,3% (486)	45,0% (219)
- более 8 ч	8,23% (117)	35,1% (171)
Кровопотеря:		
- до 250 мл;	52,05% (738)	15,0% (73)
- 250–500 мл;	38,86% (551)	47,0% (229)
- более 500 мл	9,09% (129)	38,0% (185)
Особенности нейрохирургического вмешательства		
Наличие:		
- дренажа в области вмешательства;	31,8% (451)	32,23% (157)
- пластического инородного имплантата;	11,3% (160)	5,13% (25)
- металлического инородного имплантата	11,92% (169)	3,1% (15)
Послеоперационные показатели		
Больные с ликвореей в послеоперационном периоде.	0,21% (3)	6,4% (31)
Повторное нейрохирургическое вмешательство.	5,85% (83)	7,6% (37)
Общее количество операций, n (1905)	74,4% (1418)	25,6% (487)

Диагноз основного заболевания и возникающих осложнений (помимо клинической картины) был установлен на основании анамнестических данных, результатов объективного осмотра пациента и итогов лабораторно-инструментальных методов исследований, включающих краниографию, КТ черепа и головного мозга, МРТ головы, церебральную ангиографию, ультразвуковое исследование, ЭЭГ, ЭхоЭС, определения вызванных потенциалов мозга, цито-

логическое, бактериологическое и лабораторное исследования различного клинического материала.

В целях установления возможных предикторов (факторов риска) развития ИСМП пациентов распределили следующим образом: I группу составляли пациенты без клинических проявлений ИСМП в послеоперационном периоде, II группу – пациенты с клиническими проявлениями ИСМП различной локализации, развившимися в послеоперационном

периоде до выписки из госпиталя.

Группы пациентов ранжированы в соответствии с показателями, которые были предположены в качестве возможных предикторов развития ИСМП в раннем послеоперационном периоде.

В анализируемой выборке больных выполнено 50,6% (954) операций по поводу новообразований головного мозга различного гистогенеза; 9,9% (190) – по поводу новообразований передней черепной ямки и хиазмально-селлярной области.

Пациентам с геморрагическим и ишемическим инсультом головного мозга выполнено 5,1% (97) декомпрессивных (с удалением внутримозговых гематом) и ревазуляризирующих операций; по поводу аневризм головного мозга – 10,2% (194) оперативных вмешательств; по поводу гидроцефалии – 7,9% (151) вентрикулоперитонеального шунтирования; при посттравматических дефектах черепа – 9,7% (185) краниопластика; раненым и пострадавшим после огнестрельных черепно-мозговых ранений (ОЧМР) и тяжелых черепно-мозговых травм (ЧМТ) выполнено 17% (324) оперативных вмешательств.

В рамках микробиологического мониторинга исследовался различный материал для оценки микробной колонизации клинически значимых локусов. Микробиологические исследования проводились в бактериологической лаборатории госпиталя, аккредитованной на исполнение работ с микроорганизмами III-IV групп патогенности.

Отбор проб биологического материала осуществлялся в соот-

ветствии с правилами, изложенными в методических указаниях МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории»<sup>1</sup>.

Для биохимической идентификации использовались тест-системы (карты) производства BioMerieux к анализатору VITEK2 Compact (BioMerieux, Франция)<sup>2</sup>, позволяющие оценить утилизацию углеводов, ферментативную активность и устойчивость к определенным реагентам. Определение грамотрицательных бактерий проводилось на карте GN (Gram-Negative identification card), предназначенной для идентификации большинства клинически важных ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных палочек и включающей 47 биохимических тестов; грамположительных бактерий – на карте GP (Gram-Positive), предусмотренной для идентификации стафилококков, стрептококков, энтерококков и содержащей 43 биохимических теста.

Чувствительность к антибиотикам выделенных изолятов определяли на картах к автоматизированной системе VITEK 2 Compact – Antimicrobial Susceptibility Test (AST) методом микроразведений в бульоне пограничных концентраций антибакте-

<sup>1</sup>Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания. МУ 4.2.2039-05. М., 2006. <https://legalacts.ru/doc/mu-422039-05-42-metody-kontrolja-biologicheskie-i/>

<sup>2</sup>Vitek2 – Compact. Software Version: V2S R-07.01. 19.02.14. Userguide: BioMerieux; 2014.



риальных препаратов. Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) и Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) для каждого вида бактерий.

Для контроля точности и правильности установления чувствительности микроорганизмов к антибиотикам параллельно с изолятами бактерий тестировались референс-штаммы *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли методом диффузии в агар антибактериальных препаратов, содержащихся в определенном количестве (в мкг) в коммерческих дисках и в градиентной концентрации (в мкг/мл) на специальных полосках, так называемых E-тестах, комбинирующих метод серийных разведений и принципы диффузии в плотную среду (Oxoid, Великобритания; BioMérieux, Франция). Результаты интерпретировали в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) и Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) для каждого вида бактерий<sup>3,4</sup>.

<sup>3</sup>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0 2014. <http://www.eucast.org>.

<sup>4</sup>Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty First Informational Supplement, CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/>

Фенотипы бактерий, несущих детерминанты резистентности  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и металло- $\beta$ -лактамазы (MBL), выявляли методом синергизма двойных дисков с ингибиторами ферментов клавулановой кислотой и этилендиаминтетрауксусной кислотой соответственно<sup>5</sup>.

Статистический анализ полученных сведений проводился с помощью пакета анализа – Analysis Tool Pak программы для работы с электронными таблицами Excel (Microsoft Office, 2013; Microsoft).

Полученные результаты обрабатывались методами корреляционного анализа для определения внутренних зависимостей между развитием ИСМП/ИОХВ и множеством факторов, представляющих состояние отдельных функциональных систем и условия ОМП. Проводилось сравнение между группами: по количественным признакам – с использованием непараметрических критериев; по качественным признакам – с построением таблиц сопряженности. Для отражения зависимости применялся коэффициент корреляции.

**Результаты.** В анализируемый группе больных (1765 чел.) за период наблюдения в 27,6% (487 случаев) в послеоперационном периоде отмечены клинические проявления ИСМП, в том числе: в 22,4% (328 случаев) – у пациентов, оперированных в плановом порядке, и в 36,1% (159 случаев) – у пациентов, опери-

<sup>5</sup>EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance v 1.0 (2013-12-11). [http://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms/](http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/)

рованных по экстренным (срочным) показаниям.

Наиболее часто регистрировались клинические проявления ИДП (пневмония, трахеобронхит, бронхит) – в 24,1% (425 случаев); ИМВП (пиелонефрит, цистит, уретрит) – в 11,4% (201 случай); ИОХВ (поверхностная и глубокая инфекция области хирургического вмешательства, менингит, вентикулит) – в 11,5% (203 случая) и в 0,6% (10 случаев) – клинические проявления генерализованной инфекции (сепсис).

В группе больных, оперированных в плановом порядке, в 19,6% (287 пациентов) отмечена колонизация дыхательных путей (ИДП) условно-патогенной микрофлорой. В группе пациентов, оперированных в экстренном (срочном) порядке, колонизация отмечалась в 31,4% (138 пациентов).

По результатам микробиологических исследований клинически значимых локусов отмечено наиболее частое выделение грамотрицательных микроорганизмов (66,7%): *A. baumannii* (22,9%), *K. pneumoniae* (17,5%), *P. aeruginosa* (14,9%), *H. influenzae* (10,9%). Грамположительные микроорганизмы выделены в 28,2% случаев, на долю изолятов *E. faecalis* приходилось 11,4%, *S. epidermidis* – 9,0%, *S. aureus* – 7,5% случаев соответственно.

По данным микробиологического мониторинга отмечена колонизация мочевыводящих путей преимущественно грамотрицательной условно-патогенной микрофлорой (62,2%). Наиболее часто изолированы *E. coli* (БЛРС) – 46 (23%) случаев, *A. baumannii* – 35 (17%); *P. aeruginosa* –

29 (14,4%); *P. mirabilis* – 15 (7,5%) случаев соответственно.

Грамположительные микроорганизмы выделены в 27,8% случаев: *E. Faecalis* – 23 (11,5%) случая; *S. epidermidis* – 18 (8,9%), *S. aureus* – 15 (7,5%) случаев соответственно. Роль последних микробов увеличивалась при хронических процессах, при нозокомиальных инфекциях. В 20 (9,95%) случаях при клинических проявлениях ИМВП отмечено выделение нескольких видов микроорганизмов – *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*.

Клинические проявления ИОХВ чаще регистрировались в группе пациентов, оперированных по экстренным (срочным) показаниям. После экстренных (срочных) операций у 74 (16,8%) больных ИОХВ отмечены признаки ИОХВ, в то время как в группе пациентов, оперированных в плановом порядке, осложненное течение послеоперационного периода отмечено в 93 (6,3%) случаях.

В группе пациентов, оперированных в плановом порядке, по данным микробиологических исследований, отмечена колонизация области хирургического вмешательства преимущественно грамотрицательными микроорганизмами: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 34,4% (32) случаев выделена *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* – в 19,4% (18), *Pseudomonas aeruginosa* – в 9,7% (9), *Proteus mirabilis* – в 5,4% (5), *Enterobacter Cloaceae* – в 5,4% (5) случаев соответственно. Грамположительные микроорганизмы изолировались реже: *Staphylococcus aureus* – в 4,3% (4), *Staphylococcus epidermidis* – в 4,3% (4) случаев соответственно.

Кроме того, в 4,3% (4) случаев микробиологических исследований выделены грибы *Candida albicans*. У 12,94% (12 больных) наблюдались микробные ассоциации: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*.

В группе пациентов, оперированных в экстренном (срочном) порядке, отмечена колонизация микрофлорой: грамотрицательной (*Enterobacter aerogenes* и *Proteus spp.*) в 40,5% (30) микробиологических исследований; грамположительной (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenus*) в 36,5% (27) исследований. В 2,7% (2) случаев отмечена ассоциация грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (*Enterobacter aerogenes* и *Staphylococcus pyogenus*); в 20,3% (15) – бактериальный посев был отрицательным.

В 34,9% (170 пациентов) случаев отмечена неспецифическая колонизация условно-патогенной микрофлорой различных клинически значимых локусов, в том числе

ИДП, ИМВП и области хирургического вмешательства.

По данным микробиологического мониторинга, в период с 2015 по 2019 г. из клинически значимых локусов были выделены более 70 видов микроорганизмов. Но в 70% случаев отмечалась колонизация только 11 видами микроорганизмов, все остальные микроорганизмы в сумме по частоте встречаемости не превышали 30,4% (рис. 1, табл. 3).

Литературные данные подтверждают значимость установленных этиологических агентов в структуре наиболее частых возбудителей ИСМП.

При выполнении линейного регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимые факторы, влияющие на возникновение инфекционных осложнений ИСМП у больных после плановых и экстренных (срочных) операций, различаются.

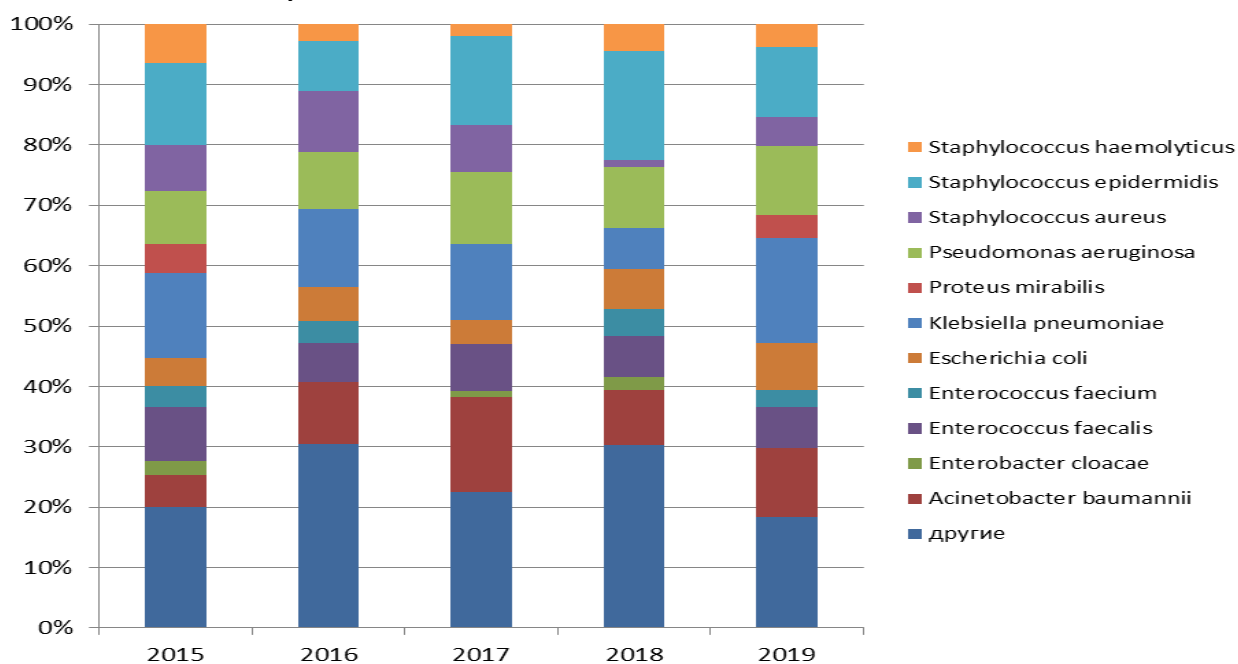


Рис. 1 Этиологическая структура наиболее часто изолируемых микроорганизмов в 2015–2019 гг.

Таблица 3. Этиологическая структура наиболее часто изолируемых микроорганизмов в 2015-2019 гг.

Микроорганизмы	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,3%	10,2%	15,7%	9,0%	11,5%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,4%	0,0%	1,0%	2,2%	0,0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,8%	6,5%	7,8%	6,7%	6,7%
<i>Enterococcus faecium</i>	3,5%	3,7%	0,0%	4,5%	2,9%
<i>Escherichia coli</i>	4,7%	5,6%	3,9%	6,7%	7,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,1%	13,0%	12,7%	6,7%	17,3%
<i>Proteus mirabilis</i>	4,7%	0,0%	0,0%	0,0%	3,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,8%	9,3%	11,8%	10,1%	11,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,6%	10,2%	7,8%	1,1%	4,8%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13,5%	8,3%	14,7%	18,0%	11,5%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6,5%	2,8%	2,0%	4,5%	3,8%
Другие	20,1	30,6	22,5	30,3	18,3
Всего	100	100	100	100	100

Факторы риска в плановой нейрохирургии: время предоперационного пребывания в стационаре ( $r = 0,53$ ); послеоперационная ликворея ( $r = 0,48$ ); длительность хирургического вмешательства, превышающая 4 ч ( $r = 0,41$ ); сахарный диабет ( $r = 0,43$ ); установка дренажей после выполненной операции ( $r = 0,37$ ); наличие реопераций в связи с возникшими осложнениями ( $r = 0,33$ ); повышение массы тела ( $r = 0,30$ ).

Факторы риска ИСМП в неотложной нейрохирургии: механизм получения повреждения мозга (огнестрельный или неогнестрельный) ( $r = 0,58$ ); первичная инфицированность мозговой раны ( $r = 0,57$ ); наличие переломов костей основания черепа ( $r = 0,47$ ); тип повреждения

(проникающее или непроникающее) ( $r = 0,47$ ); отсутствие ранней адекватной антибактериальной терапии ( $r = 0,37$ ); тяжесть повреждения и наличие массивных очагов разложения мозга ( $r = 0,35$ ); объем переливания крови ( $r = 0,31$ ).

**Обсуждение.** Микрофлора, ответственная за возникновение ИСМП и ИОХВ у пациентов нейрохирургического профиля, зависит от множества факторов. В наших исследованиях преобладали возбудители нозокомиальных инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*. При этом выделенные штаммы, в особенности *Acinetobacter baumannii*, проявляют высокий уровень резистентности к

антибактериальным препаратам, что требует от медицинского персонала своевременного назначения и коррекции антибактериальной терапии.

Клинические проявления ИОХВ чаще регистрировались в группе пациентов, оперированных по экстренным (срочным) показаниям. После экстренных (срочных) операций у 74 (17,61%) больных ИОХВ отмечены признаки ИОХВ, в то время как в группе пациентов, оперированных в плановом порядке, осложненное течение послеоперационного периода отмечено в 93 (6,68%) случаях.

В группе пациентов, оперированных в плановом порядке, по данным микробиологических исследований, отмечена колонизация области хирургического вмешательства преимущественно грамотрицательными микроорганизмами: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 34,4% (32) случаев выделена *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* выделен в 19,35% (18), *Pseudomonas aeruginosa* в 9,67% (9), *Proteus mirabilis* в 5,37% (5) и *Enterobacter Cloaceae* в 5,37% (5) случаев соответственно. Грамположительные микроорганизмы изолировались реже: *Staphylococcus aureus* – 4,3% (4), *Staphylococcus epidermidis* – 4,3% (4) исследований соответственно. Кроме того, в 4,3% (4) случаев микробиологических исследований выделены грибы *Candida albicans*. У 12,9% (12 больных) наблюдались микробные ассоциации – *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*.

В группе пациентов, оперированных в экстренном (срочном) по-

рядке, отмечена колонизация микрофлорой: грамотрицательной (*Enterobacter aerogenes* и *Proteus spp.*) в 40,5% (30) микробиологических исследований; грамположительной (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenus*) в 36,5% (27) исследований. В 2,7% (2) случаев отмечена ассоциация грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (*Enterobacter aerogenes* и *Staphylococcus pyogenus*); в 20,3% (15) – бактериальный посев был отрицательным.

Ведущие факторы риска развития ИСМП у больных, получавших плановую и экстренную нейрохирургическую помощь, в нашем исследовании имеют значимые отличия.

Есть мнение, что частота инфекций ЦНС после нейрохирургических вмешательств несколько завышена в различных исследованиях, и такие показатели как сахарный диабет, мужской пол и ликворею не следует относить к факторам риска возникновения менингита [17]. Однако это не подтверждается данными нашей работы и целым рядом проведенных независимых исследований [8–14]. Наиболее значимые факторы риска в плановой нейрохирургии в наших исследованиях: время предоперационного пребывания в стационаре; послеоперационная ликворея; длительность хирургического вмешательства, превышающая 4 ч; установка дренажей после выполненной операции.

Пациенты нейрохирургического профиля, в особенности раненые и пострадавшие с ОЧМР и ЧМТ, представляют группу высокого риска развития ИСМП и ИОХВ. Для данной категории пострадавших крайне актуальной является проблема нозоко-

миальных инфекции [8, 11]. Отсюда понятны наиболее значимые факторы риска ИСМП в неотложной нейрохирургии: механизм получения повреждения мозга (огнестрельный или неогнестрельный); первичная инфицированность мозговой раны; наличие переломов костей основания черепа.

### **Выводы:**

1. Больные нейрохирургического профиля при наличии вышеперечисленных факторов риска требуют пристального внимания медицинского персонала в целях предотвращения ИСМП. Кроме того, следует сказать, что данная тема нуждается в междисциплинарном подходе и дальнейшем изучении с привлечением специалистов фундаментального и клинического профиля – нейрохирургов, неврологов, хирургов, терапевтов, эпидемиологов, микробиологов, клинических фармакологов.

2. Наибольшее внимание должно уделяться как минимизации длительности пребывания пациентов в отделениях перед выполнением оперативного вмешательства, так и времени самого оперативного вмешательства, проведению микробиологического мониторинга в отделениях, а также рациональному использованию антибактериальных препаратов.

Информация о конфликтах интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Литература/References**

1. Орлова, О.А. Сравнительная характеристика заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в Челябинской области и Российской Федерации в целом / О.А. Орлова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. –

2015. – № 5 (84). – С. 56-61. Orlova, O.A. [Comparative characteristics of the incidence of infections associated with the provision of medical care in the Chelyabinsk region and the Russian Federation as a whole / O.A. Orlova // Epidemiology and Vaccinoprophylaxis. – 2015. - No. 5 (84). – S. 56–61 (In Russ.)]. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/download/73/74>.

2. Ющенко, Г.В. Эндогенная и экзогенная госпитальная флора в хирургических стационарах / Г.В. Ющенко, Н.Г. Бодрова / Под ред. А.А. Шапошниковой, Г.В. Ющенко // Сб. науч. тр.: Акт. вопр. эпидемиологии инф. бол. Вып. 10. – М.: ЗАО МП «ГИГИЕНА», 2011. – С. 276–279. [Yushchenko, G.V. Endogenous and exogenous hospital flora in surgical hospitals / G.V. Yushchenko, N.G. Bodrov / Ed. A.A. Shaposhnikova, G.V. Yushchenko // Scientific tr.: Act. question epidemiology inf. bol. Issue 10. - M.: ZAO MP "GIGIENA", 2011. - P. 276–279 (In Russ.)].

3. Яковлев, С.В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / С.В. Яковлев [и др.] // Мет. рек. для леч.-проф. учрежд. Москвы. Consilium Medicum. Хирургия. (Прил.). – 2017. – 7.1:15–51. [Yakovlev, S.V. SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care / S.V. Yakovlev [and others] // Met. rivers. for lay down - prof. institutions. Moscow. Consilium Medicum. Surgery. (App.). - 2017. - 7.1:15–51 (In Russ.)].

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2015 году».

5. Haruki, Y. Risk factors for Propionibacterium acnes infection after neurosurgery: A case-control study / Y. Haruki [et al.] // J. Infect Chemother. – 2017 Apr; 23 (4):256–258. doi: 10.1016/j.jiac.2016.10.003. Epub 2016 Nov 23.

6. Fang, C. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis / C. Fang [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2017 Nov

1;45(11):e123-e134. doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.009. Epub 2017 Jul 24.

7. Lange, N. Clinical Characteristics and Course of Postoperative Brain Abscess / N. Lange [et al.] // World Neurosurg. – 2018 Aug 27. pii: S1878–8750(18)31926-0. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.143 [Epub ahead of print].

8. Chen, S. Risk Factors Associated with Meningitis after Neurosurgery: A Retrospective Cohort Study in a Chinese Hospital / S. Chen [et al.] // World Neurosurg. – 2018 Mar; 111: e546-e563. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.110. Epub 2017 Dec 27.

9. Акимкин, В.Г. Оценка антимикробной активности препаратов, используемых в целях профилактики и лечения гнойно-септических инфекций у пациентов нейрохирургического профиля / В.Г. Акимкин [и др.] // Матер. XVIII науч.-практ. конф. «Поленовские чтения», 15–19 апреля 2019. Рос. нейрохир. журн. им. А.Л. Поленова, Т. X. Спец. вып. Науч. издание. – С. 73–74.

10. Крюков, Е.В. Микробиологический пейзаж возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у нейрохирургических больных, и антимикробная активность антибиотиков / Е.В. Крюков [и др.] // Росс. медико-соц. журн. – 2019. – № 2. – С. 40–50.

11. Schipmann, S. When the Infection Hits the Wound: Matched Case-Control Study in a Neurosurgical Patient Collective Including Systematic Literature Review and Risk Factors Analysis / S. Schipmann [et al.] // World Neurosurg. – 2016 Nov; 95:178–189. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.093. Epub 2016 Aug 6.

12. Kato, S. Risk of infectious complications associated with blood

transfusion in elective spinal surgery—a propensity score matched analysis / S. Kato [et al.] // Spine J. – 2016 Jan 1; 16(1):55–60. doi: 10.1016/j.spinee.2015.10.014. Epub 2015 Oct 20.

13. Schuss, P. Cranioplasty and Ventriculoperitoneal Shunt Placement after Decompressive Craniectomy: Staged Surgery Is Associated with Fewer Postoperative Complications / P. Schuss [et al.] // World Neurosurg. – 2015 Oct; 84(4):1051–1054. doi: 10.1016/j.wneu.2015.05.066. Epub 2015 Jun 11.

14. Jeong, T.S. Prospective Multi-center Surveillance Study of Surgical Site Infection after Intracranial Procedures in Korea: A Preliminary Study / T.S. Jeong, G.T. Yee // J. Korean Neurosurg Soc. – 2018 Sep; 61(5):645–652. doi: 10.3340/jkns.2018.0021. Epub 2018 Aug 31.

15. Кожевников, Д.В. Распространенность и структура нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов нейрохирургического профиля и их влияние на клинические исходы заболевания [Электронный ресурс] / Д.В. Кожевников / Под ред. О.К. Кулаги, Е.В. Барковского // Сб. матер. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с межд. участ.: Акт. пробл. совр. медицины и фармации. В 2 ч. – Минск: БГМУ, 2015. – Ч. 1. – С. 638–643.

16. Diederik, van de Beek. Nosocomial Bacterial Meningitis / Diederik van de Beek, James M. Drake, Allan R. Tunkel // N Engl J. Med. – 2010 Jan 14; 362(2):146–54. doi: 10.1056/NEJMra0804573.

17. McClelland, S. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures / S. McClelland, W.A. Hall // Clinical Infectious Diseases. – July 2007. – 1: T. 45. – P. 55–59.

УДК 616-006.55

## Исторические аспекты хирургического лечения рака предстательной железы

В.В. Протошчак<sup>1</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>, А.А. Сиваков<sup>1</sup>,  
П.В. Вязовцев<sup>2</sup>, Е.Г. Карпущенко<sup>1</sup>, А.В. Слепцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В статье рассмотрены исторические аспекты развития хирургического лечения рака предстательной железы, эволюция методов лечения и диагностики. Кратко охарактеризован и оценен вклад авторов в становление и развитие лечения заболевания. Продемонстрирована взаимосвязь между развитием медицинской технологии и результатами лечения больных, а также отдаленные последствия различных методов лечения. Проблема хирургического лечения рака предстательной железы не потеряла своей актуальности. При этом этот метод лечения остается важнейшим этапом медицинской помощи пациентам. Представлены современные подходы и обозначены перспективы развития хирургического лечения рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, простатэктомия, история, лечение.

## Historical aspects of surgical treatment of prostate cancer

V.V. Protoshchak<sup>1</sup>, S.V. Popov<sup>1</sup>, A.A. Sivakov<sup>1</sup>,  
P.V. Viazovtsev<sup>2</sup>, E.G. Karpushchenko<sup>1</sup>, A.V. Sleptsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The branch of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

**Objective.** The article deals with the historical aspects of the development of surgical treatment of prostate cancer, the evolution of treatment methods and diagnostics. The authors' contribution to the formation and development of treatment of the disease is briefly described and evaluated. The relationship between the development of medical technology and the results of treatment of patients, as well as the long-term consequences of various treatment methods, is demonstrated. The problem of surgical treatment of prostate cancer has not lost its relevance. At the same time, this method of treatment remains the most important stage of medical care for patients, modern approaches are presented and prospects for the development of surgical treatment of prostate cancer are outlined.

**Key words:** prostate cancer, prostatectomy, history.

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у лиц мужского пола [1–3]. Среди общей онкологической заболеваемости он занимает 2-е

место (14,4%) после опухолей трахеи, бронхов и лёгкого (17,8%) [4]. Так, если в 2014 г. впервые выявленные больные аденокарциномой простаты I-II стадии составили 32,4%, то к концу 2018 г. было зарегистрировано



41 577 новых случаев заболевания, из которых 59,6% относились к локализованным формам [5]. В настоящее время эта нозология является часто выявляемой у мужчин [6, 7]. В России и в мире в целом РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости после рака лёгких/бронхов у мужского населения. Годовой прирост заболеваемости в России составляет 8,7%. В результате увеличилась частота применения методов лечения локализованных форм РПЖ, основным из которых является радикальная простатэктомия.

### Хирургия рака предстательной железы

В 1853 г. профессор Лондонского госпиталя J. Adams впервые

описал РПЖ, который он обнаружил при гистологическом исследовании операционного материала органа [8]. В своем сообщении он отметил, что это состояние является «очень редким заболеванием». Примечательно, что спустя 160 лет РПЖ стал одной из наиболее значимых проблем здравоохранения.

История выполнения радикальной простатэктомии насчитывает более 150 лет. Первыми попытками хирургического лечения РПЖ были оперативные вмешательства, направленные на устранение инфравезикальной обструкции. Технику промежностной радикальной простатэктомии (рис. 1) впервые описал T. Billroth в 1867 г. [9].

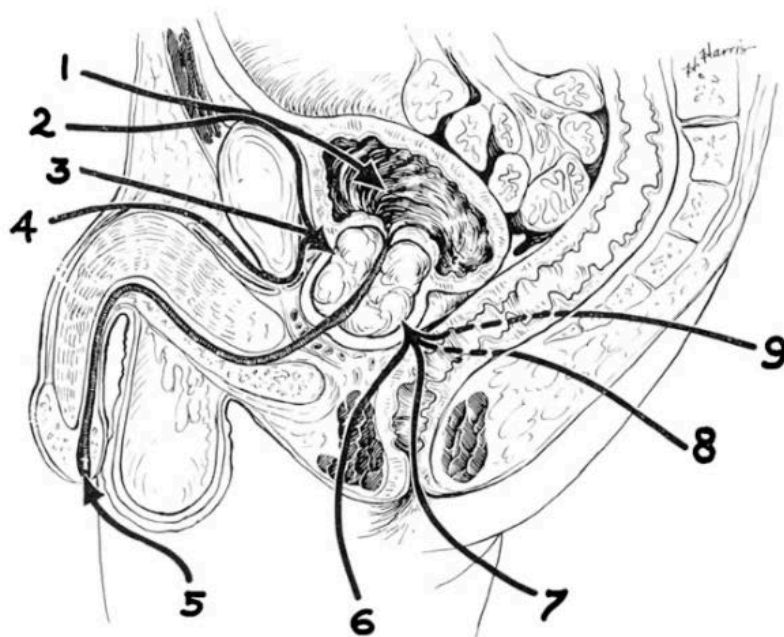


Рис. 1. Хирургические доступы к предстательной железе:

- |                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| 1 – надлобковый;      | 6 – промежностный;      |
| 2 – позадилобный;     | 7 – трансректальный;    |
| 3 – чрезнадлобный;    | 8 – седалищно-кишечный; |
| 4 – внутрибрюшинный;  | 9 – крестцовый          |
| 5 – трансуретральный; |                         |

(адаптировано из Weyrauch HM «Surgery of the Prostate». 1959)

Ввиду выраженной сложности и большого количества осложнений данный метод операции не получил широкого распространения.

В 1905 г. Н. Young (рис. 2 [10]) модифицировал ход операции и предложил использовать специальный ретрактор, позволяющий вывести предстательную железу в рану, позже названный в его честь [11]. Описанная им техника операции стала стандартным способом простатэктомии на следующие 40 лет.

Первоначально операцию использовали как паллиативный способ лечения, но в последующем стали применять в качестве попытки достичь полного удаления опухоли. Е. Belt и R. Turner (1957) впервые сообщили о серии из 229 пациентов, страдающих РПЖ, которым была выполнена радикальная простатэктомия промежностным доступом [12].

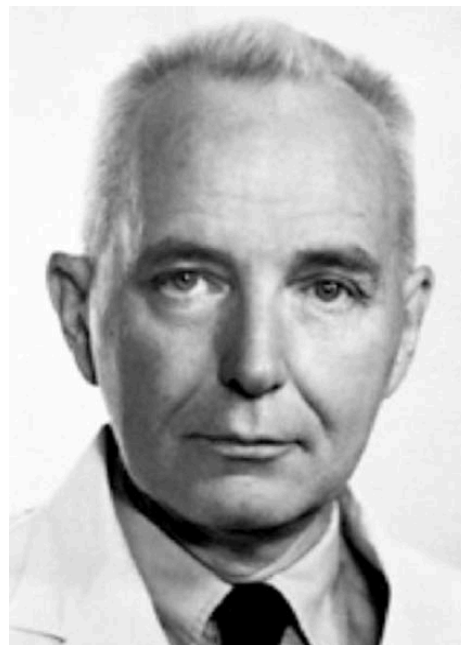


**Рис. 2.** Н. Young (1870–1945)  
(адаптировано из Sriprasad  
S. Surgical Oncology. 2009)

В 1941 г. С. Huggins и С. Hodges в своей работе доказали гормональную зависимость аденокарциномы простаты, а также обосновали патогенетический подход к ее хирургическому лечению [13]. В подтверждение важности этого открытия С. Huggins (рис. 3) в 1966 г. была присуждена Нобелевская премия в области медицины.

Следующий значимый шаг в развитии хирургического лечения был сделан в 1945 г., когда Т. Millin (рис. 4) предложил позадилонный доступ для энуклеации предстательной железы [14].

Этот способ имел существенное преимущество над промежностным, потому что он был более простым в освоении, и предоставлял доступ к тазовым лимфатическим узлам, которые использовали для стадирования опухоли.



**Рис. 3.** С. Huggins (1901–1997)  
(адаптировано из Sriprasad  
S. Surgical Oncology. 2009 [10])

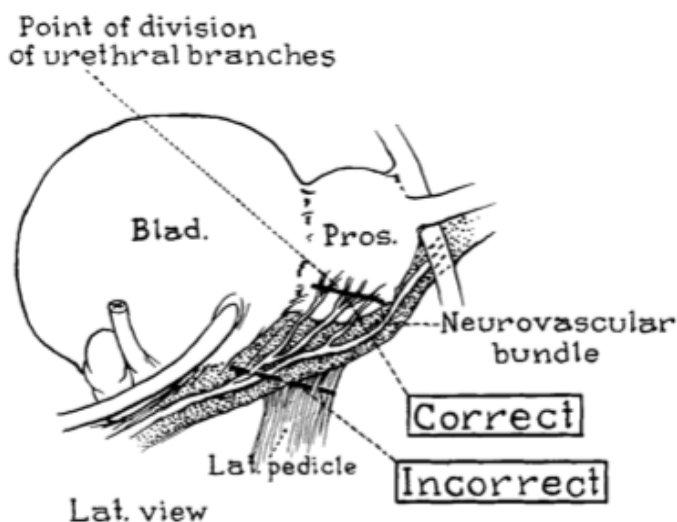


**Рис. 4.** Т. Millin(1903–1980)  
(адаптировано из Sriprasad  
S. *Surgical Oncology*. 2009)

Несмотря на незначительные усовершенствования техники в течение следующих 40 лет, простатэктомия все же широко не применялась. Распространению радикального хирургического лечения препятствовало раннее выявление локализованных форм заболевания, отсутствие эффективной антибактериальной защи-

ты, значительные технические трудности, несовершенство анестезиологического пособия и множество осложнений.

До недавнего времени стандартом оперативного лечения при этом заболевании являлась открытая позадилоная радикальная простатэктомия (ОРПЭ) [16-18]. Широкую популярность она получила после внедрения нервосберегающей методики, выполняемой из нижнесрединной лапаротомии, позволяющей одновременно удалять и регионарные лимфатические узлы [19] (рис. 5), предложенной Р.С. Walsh (рис. 6) в 1983 г., когда он с коллегами описали анатомию дорсального венозного комплекса и сосудисто-нервных пучков. Большинство урологов отмечено значительное улучшение отдаленных функциональных результатов операции – сохранение удержания мочи и восстановление эректильной функции [20, 21].



**Рис. 5.** Схематическое изображение сосудисто-нервных пучков предстательной железы  
(адаптировано из Walsh P.C. *Prostate*. 1983 [19])



**Рис. 6.** P.C. Walsh  
(адаптировано из Walsh P.C.  
Prostate. 1983 [19])

Примерно в то же самое время выделен простат-специфический антиген (ПСА) – потенциальный сывороточный маркер РПЖ [22–24]. Вскоре управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрило измерение уровня ПСА для мониторинга прогрессирования и ответа на терапию, а позже – в качестве скринингового теста РПЖ. Кроме того, в конце 1980-х гг. появилось устройство для трансректальной пункционной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением, которое позволило атравматично получать материал хорошего качества [25].

Эти диагностические тесты стали использовать вместе с усовершенствованным способом хирургического лечения, что привело к значимому увеличению числа пациентов, страдающих РПЖ, которым выполняли простатэктомию. С 1974 по 1993 гг. число больных, которым была вы-

полнена ОРПЭ или лучевая терапия, утроилось. Методы раннего выявления заболевания оказались настолько эффективными, что с 1990 по 1995 гг. уровень смертности от РПЖ в США среди мужчин моложе 75 лет впервые за много десятилетий снизился [25, 27]. Тем не менее, развитие методов диагностики продолжают совершенствоваться не только тест-системы и методы визуализации, но и рассматриваются вопросы использования способностей животных-макросоматиков в скрининге РПЖ, использование систем типа «электронный нос» [28].

Лапароскопическая радикальная простатэктомия (ЛРПЭ) была предложена для минимизации травматического доступа, и, как следствие, для уменьшения частоты осложнений в периоперационном и послеоперационном периодах. Ее внедрение позволило снизить болевой синдром, кровопотерю и длительность госпитализации [29–32]. Лапароскопическая радикальная простатэктомия впервые была выполнена W. Schuessler и коллегами в 1991 г., ими же была описана техника тазовой лимфодиссекции, что позволило из малоинвазивного доступа удалить лимфоузлы и эффективно проводить стадирование [33]. В 1993 г. L. Kavoussi и соавторы описали лапароскопический доступ к семенным пузырькам при выполнении промежуточной радикальной простатэктомии [34]. В 1997 г. R. Gaston модифицировал лапароскопический доступ к семенным пузырькам. Используя эту модификацию, B. Guillonneau и X. Valancien в 1998 г. описали технику трансперитонеальной антеградной

ЛРПЭ, в последующем названной техникой «Montsouris» [35]. В 1999 г. J. Rass-weiler и соавторы разработали технику ретроградной ЛРПЭ, повторяющую этапы ОРПЭ, которая названа «техникой Heilbronn» [36].

Параллельно с совершенствованием лапароскопической техники разрабатывались варианты выполнения эндовидеохирургической внебрюшинной радикальной простатэктомии. Внебрюшинный доступ подразумевает ряд преимуществ перед лапароскопическим, в частности, исключение из числа возможных осложнений интраоперационного повреждения органов брюшной полости, перитонита и спаечной болезни [37–40]. В 2001 г. R. Vollens и коллеги стандартизировали технику экстраперитонеальной ЛРПЭ, основываясь на своем опыте выполнения данной операции трансперитонеальным доступом [41].

Вторым мощным витком развития малоинвазивной хирургии послужила разработка и внедрение роботических операций. В 2000 г. М. Менон и коллеги в госпитале Генри Форда (Henry Ford Hospital, США) начали выполнение радикальной простатэктомии с роботической ассистенцией. С того времени операция получила широкое распространение во многих странах мира [42]. Однако экономические причины пока что препятствуют широкому распространению роботизированных технологий в нашей стране. При этом эндовидеохирургическая простатэктомия требует значительно меньших материальных затрат, обеспечивая достаточное преимущество малоинвазивных хирургических вмешательств [43–44].

Также совершенствуются приемы, направленные на улучшение функциональных результатов лечения РПЖ: сохранение эректильной функции и удержание мочи. Это стало возможным в связи с более полным пониманием хирургами анатомических структур, что, в свою очередь, объяснимо внедрением современных методов исследований и визуализации (МРТ PI-RADS 2.0, МР-трактография нервных пучков предстательной железы). Доказана эффективность методов суспензии и укрепления уретростомеоанастомоза, структур тазового дна (швы V. Patel, P. Россо, CORPUS, ARVUS). Конкретизированы показания для выполнения различных методик диссекции при простатэктомии (экстра-, интер-, интрафасциальная диссекция).

На сегодняшний день рекомендованы следующие подходы в лечении аденокарциномы предстательной железы: консервативный (активное наблюдение и выжидательная тактика), хирургический (открытым, эндовидеохирургическим и робот-ассистированным доступами), альтернативные методы, к которым относят различные виды лучевой терапии, гормональную терапию, а также другие способы (криоабляция, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук и фокальная терапия) [45–48]. Основным же методом лечения локализованного РПЖ по-прежнему остается хирургический [49–51].

**Заключение.** Совершенствование хирургических методов лечения РПЖ продолжается и сегодня. Разработка и внедрение в клиническую практику высокоточных оптических

систем визуализации, все более пре- тенциозных хирургических инстру- ментов, манипуляторов, шовного ма- териала, прикладное использование урологами современных знаний об анатомии, топографии и физиоло- гии органов малого таза, стремление следовать не только принципам ра- дикальности, но и добиваться значи- мых функциональных результатов, порой, более важных для пациентов в послеоперационном периоде, – все это является определяющим в даль- нейшем развитии хирургии РПЖ.

### Литература/References

1. Bryan, S. Cancer in Canada: Stage at diagnosis / S. Bryan [et al.] // Health Rep. – 2018;29(12):21-25.PMID: 30566206.
2. Egue, M. Cancer incidence in Cotonou (Benin), 2014-2016: First results from the cancer Registry of Cotonou / M. Egue [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2019;59:46-50. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.006.
3. Сахин, В.Т. Анемия при хрониче- ских заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественны- ми новообразованиями и возможные под- ходы к классификации / В.Т. Сахин [и др.] // Клиническая онкогематология. Фунда- ментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 344-349. [Sahin, V.T. Anemija pri hronicheskikh zabolevanijah: kljuचेvyе mehanizmy pato- geneza u pacientov so zlokachestvennymi no- voobrazovanijami i vozmozhnye podhody k klassifikacii / V.T. Sahin [et al.] // Klinich- eskaja onkogematologija. Fundamental'nye is- sledovanija i klinicheskaja praktika. – 2019;12(3):344-349. (In Russ)].
4. Матвеев, Б.П. Эпидемиология и скрининг рака предстательной железы / Б.П. Матвеев. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 200 с. [Matveev, B.P. Jеpidemiologija i skrin- ing raka predstatel'noj zhelezy / B.P. Matveev. – Moscow: FGU «MNIОI im. P.A. Gercena Rosmedtehnologij», 2010. – 200 p. (In Russ)].
5. Каприн, А.Д. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы фи- лиалов национального медицинского ис- следовательского центра радиологии / А.Д. Каприн [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 94-99. [Kaprin, A.D. Brahitерapija raka predstatel'noj zhelezy. Opyt raboty filialov nacional'nogo medicinskogo issledovatel'skogo centra radiologii / A.D. Kaprin [et al.] // Onkourologija. – 2018;14(1):94-9. (In Russ)].
6. Greenlee, R.T. Cancer statistics, 2001. CA Cancer / R.T. Greenlee [et al.] // J. Clin. – 2001;51(1):15-36.doi: 10.3322/canjclin.51.1.15.
7. Ross, R.K. In: Cancer Epidemiology and Prevention / R.K. Ross [et al.] // New York: Oxford Univ. Press. – 1997. – P. 180-1206.
8. Adams, J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis / J. Adams // Lancet. – 1853;1(1):393.
9. Безруков, Е.А. Промежностная радикальная простатэктомия / Е.А. Без- руков // Вестник урологии. – 2018. – Т. 2. – С. 76-84. [Bezrukov, E.A. Perineal radical prostatectomy / E.A. Bezrukov // Urology Herald. – 2018;6(2):76-84. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-76-84>.
10. Sriprasad, S. History of prostate can- cer treatment / S. Sriprasad, M.R. Feneley, P.M. Thompson // Surgical Oncology. – 2009;18:185-191.
11. Young, H.H. Four cases of radical prostatectomy / H.H. Young // Johns Hop- kins Bull. – 1905;16 (175):315-21.
12. Belt, E. A study of 229 consecutive cases of total perineal prostatectomy for cancer of the prostate / E. Belt, R.D. Turner // J. Urol. – 1957;77(1):62-77.doi: 10.1016/s0022-5347(17)66523-6.
13. Huggins, C.B. Studies on prostate cancer: I. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C.B. Huggins, C.V. Hodges // Cancer Res. – 1941(1):293-7.
14. Millin, T. Retropubic prostatectomy, a new extravesical technique; report of 20 cases

/ T. Millin // Lancet. – 1945;2(6380):693–696. doi: 10.1016/s0140-6736(45)91030-0.

15. Weyrauch, H.M. Surgery of the Prostate / H.M. Weyrauch // Philadelphia: Saunders, 1959.

16. Magheli, A. Comparison of surgical technique (open vs. laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy / A. Magheli [et al.] // BMC Urol. – 2014;7(14):18. doi: 10.1186/1471-2490-14-18.

17. Sooriakumaran, P. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients / P. Sooriakumaran [et al.] // Eur Urol. – 2014;66(3):450–456. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.018.

18. Preston, M.A. The association between nerve sparing and a positive surgical margin during radical prostatectomy / M.A. Preston [et al.] // Urol Oncol. – 2015;33(1):18.e1-18.e6. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.006.

19. Walsh, P.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations / P.C. Walsh, H. Lepor, J.C. Eggleston // Prostate. – 1983;4(5):473–485. doi: 10.1002/pros.2990040506.

20. Велиев, Е.И. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии / Е.И. Велиев [и др.] // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 53-57. [Veliev, E.I. High-risk prostate cancer: The oncological efficiency of radical prostatectomy / E.I. Veliev [et al.] // Onkourologija. – 2014;10(1):53-7. (In Russ)].

21. Sooriakumaran, P. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients / P. Sooriakumaran [et al.] // Eur Urol. – 2014;66(3):450-456. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.018.

22. Kuriyama, M. Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer / M. Kuriyama, M.C. Wang, C.I. Lee // Cancer Res. – 1981;41:3874-3876.

23. Papsidero, L.D. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients / L.D. Papsidero [et al.] // Cancer Res. – 1980;40(7):2428-32. PMID: 7388802.

24. Wang, M.C. Purification of a human prostate specific antigen / M.C. Wang [et al.] // Invest. Urol. – 1979;17(2):159-163. PMID: 89106.

25. Ragde, H. Ultrasoundguided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration / H. Ragde, H.C. Aldape, Jr. C.M. Bagley // Urology. – 1988;32(6):503–506. doi: 10.1016/s0090-4295(98)90029-2.

26. Кудряшов, О.И. О диагностике и лечении рака Красиков предстательной железы / О.И. Кудряшов, Д.Н. // Воен.-мед. журн. – 2009. – Т. 330, № 4. – С. 91. [Kudrjashov, O.I. O diagnostike i lechenii raka predstatel'noj zhelezy / O.I. Kudrjashov, D.N. Krasikov // Voен.-med. zhurn. – 2009;330(4):91. (In Russ)].

27. Каприн, А.Д. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов национального медицинского исследовательского центра радиологии / А.Д. Каприн [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 94–99. [Kaprin, A.D. Brahiterapija raka predstatel'noj zhelezy. Opyt raboty filialov nacional'nogo medicinskogo issledovatel'skogo centra radiologii / A.D. Kaprin [et al.] // Onkourologija. – 2018;14(1):94–99. (In Russ)].

28. Протошак, В.В. Рак предстательной железы и обоняние собак: возможности неинвазивной диагностики / В.В. Протошак [и др.] // Урология. – 2019. – № 5. – С. 22-26. [Protoshchak, V.V. Rak predstatel'noj zhelezy i obonjanie sobak: vozmozhnosti nein vazivnoj diagnostiki / V.V. Protoshchak [et al.] // Urologija. – 2019;5:22-6. (In Russ)].

29. Велиев, Е.И. Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местнораспространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства / Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 69-73. [Veliev, E.I. Uluchshenie bezrecidivnoj vyzhivaemosti posleradikal'noj prostatjektomii pri mestnorasprostranennom rake predstatel'noj zhelezy v zavisimosti ot sroka operativnogo vmeshatel'stva / E.I. Veliev, E.A. Sokolov,

29. Велиев, Е.И. Улучшение безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии при местнораспространенном раке предстательной железы в зависимости от срока оперативного вмешательства / Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 69-73. [Veliev, E.I. Uluchshenie bezrecidivnoj vyzhivaemosti posleradikal'noj prostatjektomii pri mestnorasprostranennom rake predstatel'noj zhelezy v zavisimosti ot sroka operativnogo vmeshatel'stva / E.I. Veliev, E.A. Sokolov,

- O.B. Loran // Onkourologija. – 2016;12(1):69-73. (In Russ)].
30. Finkelstein, J. Open versus laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: the european and us experience / J. Finkelstein [et al.] // Rev. Urol. – 2010;12(1):35-43.PMID: 20428292.
31. Huang, X. Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systemic review and meta-analysis / X. Huang [et al.] // Surg. Endosc. – 2017;31(3):1045–1060. doi: 10.1007/s00464-016-5125-1.
32. Van Poppel, H. Open and robotic radical prostatectomy / H. Van Poppel [et al.] // Asian J. Urol. – 2019;6(2):125-8. doi: 10.1016/j.ajur.2018.12.002.
33. Schuessler, W. Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report / W. Schuessler [et al.] // J. Urol. – 1992;147:246.
34. Kavoussi, L.R. Laparoscopic approach to the seminal vesicles / L.R. Kavoussi [et al.] // J Urol. – 1993;150(2):417–419. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35498-8.
35. Перепечай, В.А. Лапароскопическая радикальная простатэктомия / В.А. Перепечай, О.Н. Васильев // Вестн. урол. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 57-72. [Perepechay, V.A. Laparoscopic radical prostatectomy / V.A. Perepechay, O.N. Vasiliev // Urology Herald. – 2018;6(3):57–72. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-57-72>.
36. Rassweiler, J. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases / J. Rassweiler [et al.] // Eur. Urol. – 2001;40(1):54–64. doi: 10.1159/000049749.
37. Rassweiler, J. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases / J. Rassweiler [et al.] // J. Urol. – 2001;166(6):2101-8. PMID: 11696715.
38. Bollens, R. Comparison of laparoscopic radical prostatectomy techniques / R. Bollens [et al.] //Curr Urol Rep. – 2002;3(2):148-51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.04.013>.
39. Weimin, Y. Impact of body habitus on operative difficulties during extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy / Y. Weimin [et al.] // J. Urol. – 2016;13(1):2519-26. PMID: 26945656.
40. Kallidonis, P. Critical appraisal of literature comparing minimally invasive extraperitoneal and transperitoneal radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis / P. Kallidonis [et al.] // Arab. J. Urol. – 2017;15(4):267–279. doi: 10.1016/j.aju.2017.07.003.
41. Bollens, R. Comparison of laparoscopic radical prostatectomy techniques / R. Bollens [et al.] // Curr Urol Rep. – 2002;3(2):148-51. doi:10.1007/s11934-002-0027-2.
42. Пушкарь, Д.Ю. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия: Руководство для врачей / Д.Ю. Пушкарь [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 384 с. [Pushkar', D.Ju. Robot-assistirovannaja radikal'naja prostatjektomija: rukovodstvo dlja vrachej / D.Ju. Pushkar' [et al.]. – Moscow: GJeOTAR-Media, 2014. – 384 p. (In Russ)].
43. Мосоян, М.С. Раннее восстановление функции удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии / М.С. Мосоян, Д.М. Ильин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 6. – С. 53-61. [Mosoyan, M.S. Early continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy / M.S. Mosoyan, D.M. Ilin // Translational Medicine. – 2017;4(6):53-61. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-53-61>.
44. Гулиев, Б.Г. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия (первоначальный опыт) / Б.Г. Гулиев [и др.] // Вестн. урол. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 13-20. [Guliev, B.G. Robot-assisted radical cystectomy (initial experience) / B.G. Guliev [et al.] // Urology Herald. – 2018;6(4):13-20. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-4-13-20>.
45. Sciarra, A. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer / A. Sciarra [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016;95(27):e3845. doi: 10.1097/MD.0000000000003845.
46. Bruinsma, S.M. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate



cancer - results of a modified Delphi consensus procedure / S.M. Bruinsma [et al.] // Nat Rev Urol. – 2017;14(5):312–322. doi: 10.1038/nrurol.2017.26.

47. Teeter, A.E. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group / A.E. Teeter [et al.] // J. Urol. – 2018;199(3):713-18. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.107.

48. Valerio, M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review / M. Valerio [et al.] //

Eur Urol. – 2017;71(1):17-34. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.044.

49. Chaussy, C.G. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review / C.G. Chaussy, S. Thuroff // J. Endourol. – 2017;31(1):30–37. doi: 10.1089/end.2016.0548.

50. Konski, A. Cost effectiveness of prostate cancer radiotherapy / A. Konski // Transl Androl Urol. – 2018;7(3):371–377. doi: 10.21037/tau.2017.12.38.

51. Stish, B.J. Low dose rate prostate brachytherapy / B.J. Stish [et al.] // Transl Androl Urol. – 2018;7(3):341–356. doi: 10.21037/tau.2017.12.15.

## ТРЕБОВАНИЯ

### к рукописям, представляемым в «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

В «Медицинском вестнике ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории.

1. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения, краткое сообщение.

2. Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным в иных изданиях(!)**. При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т.п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве. Автор также не имеет права предлагать рукопись в другие издания до решения редакции о публикации. Проверить статью на оригинальность можно с помощью следующих сервисов: <https://www.antiplagiat.ru/> – для русскоязычных текстов, <https://www.plagiarism.org/> – для англоязычных текстов.

3. Все статьи, поступающие в редакцию, обычно оцениваются независимым(-и) рецензентом(-ами), после чего редакционной коллегией принимается решение о публикации или отклонении представленной рукописи.

4. Заявление о подаче статьи.

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации». Заявление должно иметь визу руководителей учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа.

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

5. Требования к рукописям

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться Единых требований к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE).

В тексте и графических материалах публикации не должны быть использованы фамилии, инициалы пациентов, номера историй болезни и прочие данные, позволяющие потенциально идентифицировать участников исследования.

Редакция оставляет за собой право литературного редактирования статей, не оказывающего влияния на содержание.

К публикации в одном номере издания принимается **не более одной статьи** одного первого автора.

Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов. Форма для выявления потенциальных конфликтов интересов содержится в «Заявлении о подаче статьи к публикации». Информация о конфликтах интересов должна быть приведена в статье в разделе «Конфликт интересов».

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д.

### **Технические требования к тексту рукописи**

*Текст статьи* должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word, на одной стороне листа формата А4 (книжная ориентация листа, выравнивание текста по ширине). Шрифт Times New Roman, кегль 14, цвет шрифта – черный, межстрочный интервал – 1,5. Отступ (красная строка) – 1,5 см. Интервалы между абзацами отсутствуют. Автоматический перенос слов использовать нельзя. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц – Times New Roman, кегль не менее 10. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «—» (длинное тире); дефис «-». Все страницы должны быть пронумерованы.

На 1-й странице указываются: заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения и др.), название статьи, фамилии и инициалы всех авторов с указанием полного официального названия на двух языках – русском и английском.

Общий объем оригинальной статьи и обзоров, включая библиографический список, таблицы и подписи к рисункам, не должен превышать 15 страниц, краткого сообщения – 7 страниц, резюме – 5 страниц.

### ***Название рукописи***

Название (на русском и английском языках) должно отражать основную цель статьи.

### ***Авторский коллектив***

Формат ввода данных об авторах (на русском и английском языках): фамилия и инициалы авторов, полное официальное наименование организации места работы.

### **Образец:**

Иванов Иван Иванович (Ivanov Ivan) – д.м.н., профессор, академик РАН, директор (полное официальное название учреждения), ivanov-i@mail.ru.

Евгенова Евгения Евгеньевна (Evgenova Evgenia) – к.м.н., в.н.с. лаб. диагностики экологически зависимой патологии с группой гигиенической экспертизы, (полное официальное название учреждения), eevgenova@yandex.ru

### **Информация для РИНЦ:**

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом

авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один e-mail на всех авторов).

**Образец:**

Зыкова Ирина Евгеньевна (Zykova Irina) – д.м.н., рук. лаб. диагностики экологически зависимой патологии с группой гигиенической экспертизы;

Соленова Лия Геннадьевна (Solénova Liya) – д.б.н., ведущ. науч. сотр., lsolenova@mail.ru

**Резюме**

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. В конце резюме необходимо указать не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях (например, <http://www.medlinks.ru/dictionaries.php>).

Для оригинальных и обзорных статей, а также кратких сообщений обязательна структура резюме, повторяющая структуру статьи: введение, цели и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение (выводы). Статьи другого типа (например, клинические случаи) могут оформляться иначе.

**Структура статьи**

Оригинальная и обзорная статьи обязательно должны содержать следующие разделы: «Введение», «Цели и задачи», «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение» («Выводы»), «Список литературы». Клинические наблюдения оформляются согласно рекомендациям CARE (<http://care-statement.org>).

**Введение**

Введение содержит постановку проблематики исследования, обоснование важности его дальнейшего изучения.

**Цели и задачи**

В данном разделе необходимо сформулировать основные цели и задачи работы (для статей о результатах исследования или экспериментальных работах).

**Материал и методы**

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие

литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Методика исследований должна быть описана очень чётко.

В статьях, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных, которые необходимо описать в разделе «Материалы и методы».

### ***Результаты и обсуждение***

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения.

Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

### ***Заключение / Выводы***

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

### ***Графический материал***

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

*Рисунки и схемы* в электронном виде должны быть представлены в формате JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белом, сером, цветном. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

#### *Таблицы*

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

#### *Единицы измерения и сокращения*

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

#### **Библиографический список**

Библиографические ссылки в тексте даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с библиографическим списком, который приводится в конце статьи.

Документы (приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, положения, постановления, нормативы, Федеральные законы, Санитарно-эпидемиологические правила) нужно указывать не в списке литературы, а сносками в тексте.

В оригинальных статьях список литературы должен быть ограничен 30 источниками для оригинального исследования, в обзорных – 50, в других материалах – 15. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; не допустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных – «et al.»; если упоминаются редакторы, после фамилии и инициалов, после запятой, следует писать «ред.», в зарубежных источниках – «ed».

При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до).

При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

В связи с вхождением в международные наукометрические базы данных библиографические списки статей, предлагаемых к публикации, должны быть приведены в переводе на английский язык следующим образом:

Имена авторов использованных русскоязычных источников должны быть представлены **в транслитерованном варианте** с использованием официальных кодировок.

Названия использованных русскоязычных источников приводятся **в переводе на английский язык.**

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены также **в транслитерованном варианте.**

Название русскоязычного журнала-источника необходимо **приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании** – англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника, выполняется его транслитерация.

Для удобства транслитерации авторского списка (и названия журнала, если это необходимо) возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru> (выберите вариант транслитерации "BGN").

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:

Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. Vestnik RAMN. 2006; 4: 32-36 (in Russian).

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2005; (4): 45-47. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинева Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии. 2005; (4): 45-47.)

Описание статьи из электронного журнала:

Белозеров Ю.М., Довгань М.И., Османов И.М., Шабельникова Е.И., Магомедова Ш.М. Трофотропное влияние карнитена у подростков с пролапсом

митрального клапана и повышенной утомляемостью. 2011. 8 Available at: [http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1388:2011-10-04-02-23-15&catid=25:the-project](http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1388:2011-10-04-02-23-15&catid=25:the-project) (Accessed 31 October 2013).

Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума "Мать и дитя". М.; 2000; ч. 1: 516-9.

Описание материалов конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International symposium. Moscow; 2007: 267-272. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса:

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание диссертации:

Semenov V.I. Mathematical Modeling of the Plasma in the Compact Torus: diss. Moscow; 2003. (in Russian)

Описание патента:

Palkin M.V. The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head. Patent RF N 2280590; 2006. (in Russian)

Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи

Журнальные статьи:

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. Вопросы вирусологии. 2012; 1: 45–68.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). Пульмонология. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N. Engl. J. Med. 2009; 360(5): 447-58.

Glauser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Книги:

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003. 512 с. 9

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Нью-Диамед; 2005. 416с.



Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer; 2005. 239 p.

Michelson A.D., ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007. 1398 p.

Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., eds. Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press; 2005. 2064 p.

Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.А., ред. Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

Материалы научных конференций, диссертации:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума "Мать и дитя". М.; 2000; ч. 1: 516-9.

European Meeting on Hypertension. Milan, June 15-19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ Cell Tumours V: Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Мельникова Н.В. Клинико-биохимические и морфологические изменения печени у больных с атерогенной дислипидемией: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 126 с.

Borkowski M.M. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans: diss. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002. 120 p.

Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.uncsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am. J. Nurs. 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>. 10

Англоязычная статья (обратите внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vaya A, Suescun M, Sola E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc. 2012; 50(3): 227-229.

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 10(6):5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6):5-10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal disease. Moscow: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина 1989; 272 с.)

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger; 1990. p.398-420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnosis and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4<sup>th</sup> ed. Moscow : Silicea-Polygraf; 2011. pp.203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея- Полиграф 2011; сс.203-96).

**Контактная информация:**

Адрес: 105094, г. Москва, Госпитальная площадь, 3,  
редакция «Медицинского вестника ГВКГ им. Н.Н.Бурденко».  
Тел.: 8 (499) 263-55-55, доб. 45-09, 45-12, 45-13.

**E-mail: [gvkg.300@mail.ru](mailto:gvkg.300@mail.ru)**