

Медицинский вестник
Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко

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



№3(5)2021

20

Опыт лечения синдрома
диабетической стопы в
клинике общей хирургии
Военно-медицинской
академии им. С.М. Кирова
Treating diabetic foot
syndrome at the General
Surgery Clinic of the
S.M. Kirov Military
Medical Academy

35

Значение моноцитоза
в рациональном
выборе эмпирической
антибактериальной
терапии при
среднетяжелых формах
COVID-19
Monocytosis in rational
empirical antibacterial
therapy in moderate forms
of COVID-19

hospitalburdenko.com



Spital



№3(5)2021

ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE)

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ГЛАВНОГО ВОЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО

ГОСПИТАЛЯ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Политика открытого доступа.

Электронные версии номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com

PEER-REVIEWED

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

MEDICAL BULLETIN

OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL

NAMED AFTER N.N. BURDENKO

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI).

Free access policy.

Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com

Редакционная коллегия

Главный редактор

Е.В. Крюков (Санкт-Петербург, Россия)

О.А. Рукавицын (Москва, Россия)

А.Г. Румянцев (Москва, Россия)

А.Л. Усс (Минск, Беларусь)

Л.К. Брижань (Москва, Россия)

Э. Геринг (Бохум, Германия)

В.Л. Зельман (Лос-Анжелес, США)

Ш.Х. Гизатуллин (Москва, Россия)

Д.Ю. Усачев (Москва, Россия)

В.В. Крылов (Москва, Россия)

С.А. Чернов (Москва, Россия)

В.А. Чернецов (Москва, Россия)

Н.П. Потехин (Москва, Россия)

Д.В. Давыдов (Москва, Россия)

И.Е. Оннитсев (Москва, Россия)

А.В. Хохлов (Санкт-Петербург, Россия)

И.А. Ламоткин (Москва, Россия)

В.Н. Троян (Москва, Россия)

А.А. Зайцев (Москва, Россия)

О.М. Костюченко (Москва, Россия)

А.А. Матис (Москва, Россия)

В.А. Бобылев (Москва, Россия)

Научный редактор

С.Е. Хорошилов (Москва, Россия),
intensive@list.ru

Секретарь

Д.А. Харланова (Москва, Россия),
hospitalburdenko@inbox.ru

Editorial Committee

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov (Saint-Petersburg, Russia)

O.A. Rukavitsyn (Moscow, Russia)

A.G. Rumyantsev (Moscow, Russia)

A.L. Uss (Minsk, Belarus)

L.K. Brizhan' (Moscow, Russia)

E. Haering (Bochum, Germany)

V.L. Zelman (Los Angeles, USA)

Sh.Kh. Gizatullin (Moscow, Russia)

D.Yu. Usachev (Moscow, Russia)

V.V. Krylov (Moscow, Russia)

S.A. Tchernov (Moscow, Russia)

V.A. Tchernetsov (Moscow, Russia)

N.P. Potekhin (Moscow, Russia)

D.V. Davydov (Moscow, Russia)

I.E. Onnitsev (Moscow, Russia)

A.V. Khokhlov (Saint-Petersburg, Russia)

I.A. Lamotkin (Moscow, Russia)

V.N. Troyan (Moscow, Russia)

A.A. Zaytsev (Moscow, Russia)

O.M. Kostyuchenko (Moscow, Russia)

A.A. Mathis (Moscow, Russia)

V.A. Bobylev (Moscow, Russia)

Scientific Editor

S.E. Khoroshylov (Moscow, Russia),
intensive@list.ru

Secretary

D.A. Kharlanova (Moscow, Russia),
hospitalburdenko@inbox.ru

4

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

УДК 614.2

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-4-13

Московский госпиталь в первой половине XVIII века: начало славного пути

Овчинникова М.Б.

The Moscow hospital in the first half of the XVIII century: the beginning of the glorious path

Ovchinnikova M.B.

14

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-77

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-14-19

Оценка использования биодegradуемых имплантов на основе оксида магния в сравнении с титановыми аналогами. Экспериментальное исследование

Давыдов Д.В., Брижань Л.К., Керимов А.А., Хоминец И.В., Калинин С.Ю., Артемьев А.А.

Evaluation of the effectiveness of the use of biodegradable implants based on magnesium oxide in comparison with titanium analogues. Experimental study
Davydov D.V., Brizhan' L.K., Kerimov A.A., Khominets I.V., Kalinin S.Yu., Artemiev A.A.

20

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 617.586

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29

Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Янишевский А.В.,

Шаяхметов Р.Э., Матвеев И.С.
Treating diabetic foot syndrome at the General Surgery Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy

Ivanusa S.Ya., Risman B.V., Yanishevsky A.V.,

Shayakhmetov R.E., Matveev I.S.

30

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.126.32

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-30-34

Распространенность трикуспидальной регургитации среди пациентов многопрофильного стационара

Чернов М.Ю., Пестовская О.Р., Кранин Д.Л., Спесивцева О.А., Шаронова С.П., Савина Л.Н., Осминина А.Ю., Варочкин К.А., Мареева Е.В., Бордюгова О.В.

Tricuspid regurgitation prevalence in general hospital patients
Chernov M.Yu., Pestovskaya O.R., Kranin D.L., Spesivtseva O.A., Sharonova S.P., Savina L.N., Osminina A.Yu., Varochkin K.A., Mareeva E.V., Bordyugova O.V.

№3(5)2021

СОДЕРЖАНИЕ
CONTENTS

OL

Production: Publishing House
Opinion Leader by order of Main
Military Clinical Hospital named
after academician N.N. Burdenko
Russian Defense Ministry /

Производство: Издательский дом
«Лидер Мнений» по заказу ФГБУ «ГВКГ
им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России
Тел./Phone: +7 926 317 4445

35

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-08-035

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-35-40

Значение моноцитоза в рациональном выборе эмпирической антибактериальной терапии при среднетяжелых формах COVID-19
Ковалев А.В., Шперлинг М.И., Поляков А.С., Носков Я.А., Власов А.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С.

Monocytosis in rational empirical antibacterial therapy in moderate forms of COVID-19

Kovalev A.V., Shperling M.I., Polyakov A.S., Noskov Ya.A., Vlasov A.A., Morozov A.D., Merzlyakov V.S.

41

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.34-007.43

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-41-49

Выбор хирургической тактики при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы
Онницев И.Е., Чуприна А.П.
Selecting the surgical treatment for patients with diaphragmatic hernia
Onnicev I.E., Chuprina A.P.

50

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-006.81

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-50-54

Ранняя диагностика меланомы: актуальная задача современного клинициста
Ламоткин И.А., Капустина О.Г., Мухина Е.В., Варакина С.В.
Early diagnosis of melanoma: current challenge for a modern clinician

Lamotkin I.A., Kapustina O.G., Mukhina E.V., Varakina S.V.

55

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ / CLINICAL OBSERVATION

УДК 578.834.11

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-55-57

Выраженные реактивные гипертромбоцитозы на фоне коронавирусной инфекции. Клинические случаи
Ермолин В.В., Берлина Н.В., Котельникова А.Н., Битюков А.П., Рукавицын О.А.
Severe reactive hyperthrombocytosis secondary to coronavirus infection. Clinical cases

Ermolin V.V., Berlina N.V., Kotelnikova A.N., Bitukov A.P., Rukavitsyn O.A.

58

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ / CLINICAL OBSERVATION

УДК 616.447

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-58-62

Опыт использования парентерального кальцимитетика для лечения критических минерально-костных нарушений при тяжелом гиперпаратиреозе. Клиническое наблюдение
Хорошилов С.Е., Беседин С.В., Никулин А.В.
Practical use of parenteral calcimimetics for severe secondary hyperparathyroidism.

A case report
Khoroshilov S.E., Besedin S.V., Nikulin A.V.

63

ОБЗОР / REVIEW

УДК 615.37

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-63-69

Потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии
Павлов А.В., Смолин А.В., Казаков С.П., Соловей Т.Г., Крюков Е.В.

Potential predictors of the effectiveness of immunotherapy
Pavlov A.V., Smolin A.V., Kazakov S.P., Solovey T.G., Kryukov E.V.

70

ТРЕБОВАНИЯ / REQUIREMENTS

Требования к рукописям, представляемым в «Медицинский вестник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко»
Requirements for manuscripts submitted to Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko

Московский госпиталь в первой половине XVIII века: начало славного пути

The Moscow hospital in the first half of the XVIII century: the beginning of the glorious path

УДК 614.2

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-4-13

Овчинникова М.Б.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,
Россия

Резюме. В статье освещается становление Московского госпиталя, основанного по указу Петра I в 1706 году в Лефортово, и его деятельность в первой половине XVIII века как клинического учреждения, где с первых дней лечение пациентов происходило вместе с обучением первых российских лекарей — воспитанников Московской медико-хирургической школы. Также в статье рассказывается о первом главном враче госпиталя, директоре Госпитальной школы и авторе «Наставления для изучающих хирургию в анатомическом театре» — Николае Бидлоо, о его последователях, посвятивших жизнь сохранению здоровья российского воинства.

Ключевые слова: Петр I, Московский госпиталь, Госпитальная школа, Николай Бидлоо, наставление по хирургии, клиническая медицина, Главный военный госпиталь России.

Московский госпиталь. Н. Бидлоо. Акварель. 1725–1735 гг.



Ovchinnikova M.B.

*Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

Abstract. The article highlights the formation of the Moscow Hospital, founded by the Decree of Peter I in 1706 in Lefortovo, and its activities in the first half of the XVIII century as a clinical institution, where from the first days the treatment of patients took place together with the training of the first Russian doctors – students of the Moscow Medical and Surgical School. The article tells about the first chief doctor and director of the Hospital School – Nikolai Bidloo – the author of the national “*Instructio de chirurgia in theatro anatomico*”, and his followers who devoted their lives to preserving the health of the Russian army.

Keywords: Peter I, Moscow Hospital, Hospital School, Nikolai Bidloo, the instruction on surgery, clinical medicine, the Main Military Hospital of Russia.

«Свое призвание и честь я искал в практической медицине»

Н. Бидлоо [1]

В июне 2021 года Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко — первенец российского государственного здравоохранения — отметил 315-летие со дня основания. За три века он превратился в главный военный госпиталь России, флагман отечественной военной медицины. Основные принципы работы госпиталя, заложенные его основателями, достойно прошли проверку временем и стали прочным фундаментом будущих достижений российских медиков. Госпиталь — одно из немногих учреждений в мире, которое четвертое столетие на своей исторической территории выполняет все ту же историческую функцию — лечение раненых и больных.

Внутри учреждения такого уровня и статуса есть некая философия, которую ни в коем случае нельзя менять и уничтожать, потому что она формировалась столетиями. Здесь сложилась определенная школа, определенные отношения [2]. Возвратимся к истокам, чтобы увидеть, как формировалась эти отношения, какими великими трудами и с какими трудностями созидался первый российский «военно-медицинский городок» на берегу Яузы, кто был в этом деле помощником, а кто помехой.

Многие историки отмечают твердость характера императора Петра I, его непреклонность и жесткость в проведении реформ. Но будет уместным подчеркнуть и другие стороны характера преобразователя Российского государства — его отзывчивость, горячее сердце и доброту. По случаю удачного завершения Азовской кампании он, «встретя войско, отличную оказал чувствительность, признательность и искреннее сострадание к раненым, он каждого из них обнимал и целовал... и не отошел от них прежде, пока не были раны их отмыты, пластыри приложены и перевязаны. ...Он помогал лекарям в перевязывании оных собственными своими руками» [3]. Молодого государя заботила и участь отставных воинов: в 1701 году он учредил Монастырский приказ, подчинив ему все церковные и монастырские вотчины, а год спустя повелел, чтобы все остающиеся монастырские и церковные доходы





Портрет Николая Бидлоо (реконструкция). Г.П. Фитингоф. Акварель. 1943 г.

обратить в пользу училищ и в пользу отставных, раненых и больных воинов. Именно Петр I приступает к созданию государственной системы медицинского обеспечения населения и армии, медицинского образования и дела общественного призрения.

25 мая (ст. ст.) 1706 года вышел именным указ Петра I о создании первого в России государственного стационарного лечебного и учебного медицинского учреждения, в котором значилось: «...построить за рекою Яузою против Немецкой слободы в пристойном месте гошпиталь для лечения болящих людей. А у того лечения быть дохтору Николаю Бидлу, да при нем двум лекарем Андрею Рыбкину, а другой кто приискан будет; да из иноземцев и из русских всяких чинов людей для обтекарной науки набрать 50 человек. А на строение, и на покупку лекарств, и на всякие к тому делу принадлежащая вещи, и на дачю дохтуру и лекарем и учеником жалованья денги держать в расходов из зборов Монастырского приказа» [4].

Император Петр I постановил «построить гошпиталь» в «пристойном месте» — Лефортове. Это уголок Москвы с богатейшей историей, сохранившей как описания доблестных воинских свершений, так и скромные строки о делах милосердия. Здесь, в районе нынешней Солдатской улицы, в 1692 году по просьбе сподвижника Петра I, полковника Франца Лефорта, была образована Солдатская слобода для расквартирования Первого выборного полка — первого полка регулярной российской армии, названного впоследствии по имени командира, Лефортовским.

Первым главным доктором Московского госпиталя и директором Госпитальной школы был назначен Николай Бидлоо — выпускник Лейденского университета, сын амстердамского врача, племянник знаменитого анатома и хирурга Готфрида Бидлоо, приглашенный в Россию в 1702 году на должность

лейб-медика Петра I. Более удачную кандидатуру для выполнения столь сложного задания трудно представить: Н. Бидлоо был не только искусным хирургом и анатомом, но и «умным, всесторонне образованным по тому времени человеком, художником по натуре, прекрасным администратором с упорным характером», отличным архитектором и, говоря современным языком, ландшафтным дизайнером [5]. «Он мог разводить сады, чертить планы для строений, умел устраивать каскады и фонтаны и по сему случаю неоднократно призывается на совет к Петру Великому» [6].

Заскучав на почетной должности лейб-медика (в то время молодой, здоровый и крепкий Петр I в его профессиональных услугах не нуждался) и не желая «получать даром деньги, по тому времени довольно большие», Н. Бидлоо стал проситься хотя бы в дивизионные врачи или на иное место и предложил организовать в Москве госпиталь и при нем медицинскую школу, где он сможет быть полезным. Эта беседа послужила Петру I последним импульсом для решения о постройке госпиталя [5].

Разработанные лично Николаем Бидлоо проекты госпиталя и медицинской школы были одобрены Петром I, и для реализации проекта в помощь первому главному доктору первого госпиталя был определен один из известных в то время архитекторов — «главный над жилищами директор» Иван Петрович Зарудный, более 20 лет исполнявший градостроительные поручения самого императора Петра I и его приближенных: Меншикову башню в Москве (храм Св. Архангела Гавриила на Чистых Прудах, 1704–1707), Триумфальные ворота в честь Азовского похода (1696), Полтавской битвы (1709), по случаю Ништадтского мира (1721), храм Иоанна Воина на Якиманке (1712), совместно с Д. Трезини — Казанский собор в Санкт-Петербурге (1722–1726), дворец Петра I на курорте Марциальные Воды около Петрозаводска (1724–1725).

Благодаря таким специалистам средства Монастырского приказа не были растрачены впустую, и уже через год Московский госпиталь принял первых пациентов. 21 ноября (ст. ст.) 1707 года Николай Бидлоо рапортует Петру: «Божием благоволением, ...гошпиталь Ноября в 21-й день 1707 году в такое состояние приведен, что с оным в Божие имя начало учинено и впервые несколько больных в тот дом приведено» [7]. Этот «дом» представлял собой деревянную теплую постройку из нескольких срубов, связанных между собою где бревенчатыми, а где и дощатыми сенями, в два этажа, голландского стиля, с маленькими окнами. В середине имелась церковь «Обновления храма Воскресения Христова», над кровлей была поставлена статуя «Милосердие», выкрашенная золотой краской. К общему зданию госпиталя примыкал анатомический театр, служивший одновременно и аудиторией [5]. На

территории госпиталя были посажены дубы, липы, плодовые деревья. В настоящее время в Большом госпитальном парке сохранились 5 дубов — ровесники госпиталя, остальные старинные деревья пострадали во время московского урагана в августе 1904 года.

В 1706 году одновременно с основанием Московского госпиталя на тогдашней северной окраине Москвы, за Сухаревой башней, по указу Петра I создается Аптекарский огород, который до 1789 года был приписан к Московскому госпиталю, а уже в 1710 году в самом госпитале был разбит аптекарский огород по лучшим европейским образцам [8]. В первой госпитальной аптеке и лаборатории готовились лекарства и преподавалась «материя медика», включающая

Лекарские ученики занимались в анатомическом театре и ботаническом саду госпиталя, получали практические навыки в качестве среднего медицинского персонала

изучение химии, что позволяет историкам считать госпиталь местом, откуда началось распространение химического образования в нашей стране.

Петр I знал почти всех лекарей, хирургов, анатомов, аптекарей, простых служителей госпиталя. Он уважал докторов, доверял им, сам обращался в госпиталь за медицинской помощью и часто лично направлял в Московский госпиталь очередного пациента: «...Петр Алексеевич... указал послать из Сибирского приказа в Шпиталию с Тобольского полку драгуна Якова Савостьянова сына Кочановского для излечения болезни кожные...» (из дела 1709 года «О переписке Монастырского приказа с Сибирским и Преображенским приказами и доктором Н. Бидлоо о направлении в Московский Госпиталь больных для излечения») [9].

С первых дней Московский госпиталь стал работать как учреждение клиническое, где процесс лечения сочетался с обучением: одновременно с началом работы в нем открылись первая в России Госпитальная школа для подготовки врачей «из природных россиян» и первый в России анатомический театр, в котором «при разнятии мертвых тел многократно присутствовал» и сам император Петр I.

В 1710 году в стенах госпиталя Н. Бидлоо написал первое отечественное «Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре», поэтому выдающийся отечественный хирург В.А. Оппель отмечал, что «первым учителем хирургии в России нужно считать Николая Бидлоо» [10]. Книга содержит 1306 страниц рукописного текста на латыни и состоит из 4 частей, разделенных на 129 глав и 8 указателей, в которых представлены основные разделы анатомии и хирургии. В настоящее время этот капитальный труд хранится в Фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Преподавание внутренней медицины также было практическим и велось у постели больного.

Лекарские ученики занимались в анатомическом театре и ботаническом саду госпиталя, получали практические навыки в качестве среднего медицинского персонала госпиталя. Жалованье, питание и обмундирование учеников были государственными (казенными). Обучение в школе велось на латинском языке, поэтому первоначально в нее поступали воспитанники Московской славяно-греко-латинской академии, духовных семинарий, но вскоре стало очевидно, что со сложной программой справляются и дети солдат, посадских и мастеровых людей, казаков — простые россияне, привыкшие с детства добиваться всего собственным трудом. Они с большим прилежанием обучались премудростям медицины и помогли болящим. «Бидлоо хвалился быстрыми успехами своих русских учеников, которые в количестве 33 человек ежедневно имели дело со 100, а иногда и с 200 больными» [11]. Клинический характер обучения в Московской Госпитальной школе, которая 26 лет была единственным российским медицинским учебным заведением, стал законом для других госпитальных школ России [12–14].

Московский госпиталь «явился к бытию малым и бедным по своим средствам. Но он с самого своего начала был велик умом и энергией своих творцов» [5]. Каждый день работы в госпитале в те времена приравнялся к настоящему подвигу для его небольшого персонала, так как не было готовых образцов организации работы, лечения раненых и больных, подробных инструкций, и ежедневно приходилось оперативно решать неотложные медицинские и хозяйственные вопросы. Благодаря инициативе, энергии, настойчивости, терпению и уважению к людям (как выше-, так и нижестоящим) Николаю Бидлоо удалось, несмотря на иностранное происхождение и иноверие, добиться со стороны Святейшего Синода (Духовная коллегия, учрежденная в 1721 году на смену Монастырскому приказу) полного признания и содействия в работе и завоевать любовь и уважение госпитального персонала.

Прошло всего несколько лет после открытия Московского госпиталя, но уже стало ясно, что первый главный доктор и его верные помощники сумели выполнить повеление императора и решить задачи, которые поставил Петр I: госпиталь принимал «болящих» и лечил их, а Госпитальная школа исправно готовила отечественных медиков.

«Сей Ваш указ, всемилостивейший Государь, привел я к доброму концу, к Вашего Величества славе и к пользе бедным и увечным, и... таковы гошпиталь... не только во всю Россию, но и во весь свет к Вашей славе известен, и в разных книгах о том учинися упоминание», — эти слова Н. Бидлоо стали воистину пророческими [7].

Доношение Монастырского приказа в канцелярию Правительствующего Сената периода 1710-х годов: «в том Гошпитале болящие драгуны и солдаты и иных разных чинов люди, которые присылаются для лечения из разных Канцелярий и Приказов; в лечении бывало непрестанно человек по сту и больше с прибавкою и с убавкою, ...и непрестанно ж больных осматривают» [15]. «В прошедших четыре года от 1708 по 1712 год принято было болящих 1996, ис которых отпущено здоровых и коих лечить невозможно несколько человек, 1026 человек от застарелых и тяжких болезней вылечено», — сообщал Н. Бидлоо Петру I в письме от 27 февраля 1712 года [7].

27 февраля 1712 года Бидлоо с гордостью писал императору о своих учениках первого выпуска: «Рекомендовать не стыжусь, ибо они не токмо имеют знание одной или другой болезни, которая на теле приключается и к чину хирурга подлежит, но и генеральное искусство о всех тех больных от главы даже до ног с подлинным обучением, как их лечить... зело поспешно научилися» [7].

«Современники называют Николая Бидлоо весьма искусным врачом и хирургом, лучшим анатомом в России и вполне образованным человеком. Но важнее всего было то, что он всей душою предан был своему госпиталю и своему училищу и полагал в нем всю свою гордость и всю свою славу» [16]. Всегда и во всем этот человек проявлял себя как верный сын своего нового отечества. Как горячо он выступал в защиту прав и достоинства своих учеников, которые часто подвергались унижениям и откровенной клевете со стороны врачей-иностранцев, находившихся на русской службе и претендовавших на монополию в этой области. Бидлоо смело называет основную причину такого их поведения в письме (1715 год) своему другу-императору Петру I: «Егда до Вашего царского пресветлейшего Величества дело начинал, многие хирурги советовали, дабы я народа сего, юноши, не учил, сказующе, что невозможношь сие дело совершить. Боялся, что многие из тех иностранных хирургов мне явились неприятели.



Госпитальная палата. Начало XVIII века

«В прошедших четыре года от 1708 по 1712 год принято было болящих 1996, ис которых отпущено здоровых и коих лечить невозможно несколько человек, 1026 человек от застарелых и тяжких болезней вылечено»

...Понеже сие... против их интересов; ...хотят убо оных моих посланных вместо слуг до смерти себе иметь» [1]. И вновь побеждает: 18 марта 1715 года Сенат в присутствии Петра I постановил, «чтобы никто из оных [медиков-иностранцев] никакой обиды... изученным хирургам являть не дерзал...». Несмотря на все препятствия, в мае 1712 года Степан Блаженев, Иван Беляев и Егор Жуков получают из рук Н. Бидлоо первые государственные дипломы о медицинском образовании.

Не падая духом, главный доктор старался найти выход из самых тяжелых ситуаций. 10 апреля 1721 года, во время первого сильнейшего пожара, когда почти полностью сгорели все госпитальные постройки, Бидлоо срочно готовит доклад с просьбой построения нового каменного здания госпиталя, понимая, что понадобится немалая сумма денег. «Давать и строить», — собственноручно написал Петр I на докладе [5]. Основное госпитальное здание было отстроено в 1727–1728 годах.

Когда в 1723 году Синод, не желая тратить большие средства на содержание госпиталей, добивается отмены бесплатного лечения для всех больных, кроме военных чинов, Н. Бидлоо незамедлительно подает рапорт, где указывает, что подобные действия нарушают царский указ об основании госпиталя от 1706 года, согласно которому «всякого рода и звания убогие люди» также имели право в нем лечиться бесплатно. В итоге запрет на бесплатное лечение гражданских лиц был снят [1].

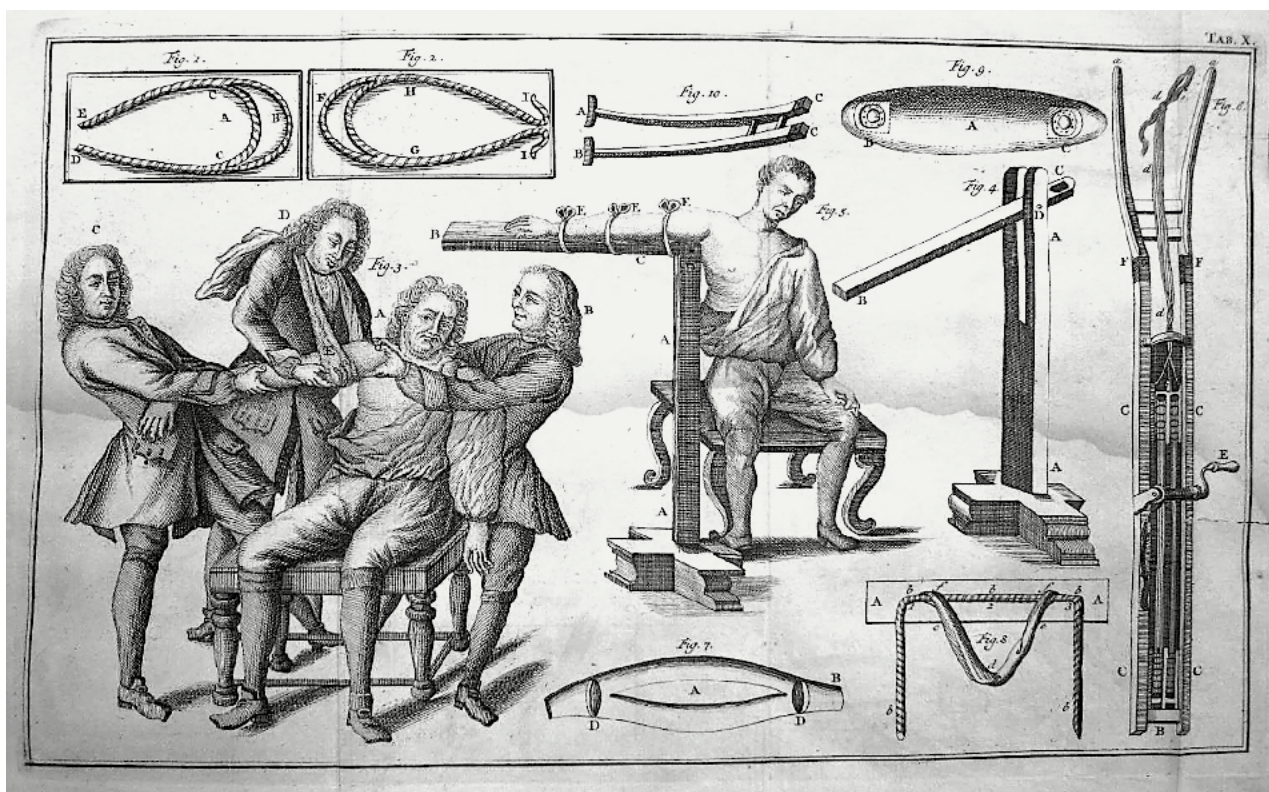
Конечно, поддержка императора была очень важна для госпиталя. Петр I постоянно старался изыскивать дополнительные, наряду с церковными средствами, источники финансирования насущных госпитальных потребностей. В 1721 году издается императорский указ о взыскании так называемых «лазаретных денег» в пользу лечебных учреждений. Деньги эти вычитались из жалованья всех лиц, состоящих на государственной службе, сумма на госпитали определялась «по копейке с рубля». Размер вычетов был не одинаков: в военное время он повышался, в мирное падал [5, 16]. Петр I старался вникнуть в самую суть повседневных медицинских проблем, вновь проявляя истинное человеколюбие, особенно к самым незащищенным. Так, 23 сентября 1723 года издается императорский указ: «Его Императорское Величество, будучи в саду Ея Величества... Екатерины Алексеевны, разсуждая о сумасбродных и под видом изумлении бываемых, каковыя на пред аки бы для исцеления и вѣумления посылавались в монастыри, таковых отныне в монастырь посылать отрек» [17]. Таких пациентов Петр I повелевает наряду с прочими больными направлять в Московский госпиталь — не просто на содержание, как это было ранее в монастырях, а для лечения: «...из Боровска Пафнутаева монастыря работник Иван Макаров обесновался, сошел с ума и волнуется и донныне... держать опасно, потому что бьет людей и дерется. И по Его Великого Государя указу велено его лечить в Гошпитале тебе дохтуру Николаю Аламбертовичу...» [18].

В штат госпиталя были включены и лица духовного звания для «лечения души» — духовного окормления болящих, которое началось с открытием госпиталя, не прерывалось до 1918 года и было возрождено в 1994 году. Госпитальный священник не имел права без разрешения командования госпиталя покидать территорию, «дабы каждый (болящий) без покаяния и приобщения Святых Животворящих Христовых Таин умереть не мог» [6, 19]. Священники проживали в «каменных палатах позади гошпиталья», ближе к реке Яузе. Впоследствии в этом домике жили сотрудники госпиталя, а с середины 1960-х годов в нем разместилась экспериментальная лаборатория.

Штат госпиталя был невелик, но представлял собой одно целое — маленький отряд единомышленников, радеющих за общее дело. В первой половине XVIII века в Московском госпитале наряду с русскими людьми трудились врачи различных национальностей, выходцы из разных стран: Репкен, Кланке, Мак, Бергер, Пухерт, Лорбер, Боденбург, Эйхлер, Гарменс, Шмидт, Колдервуд и многие другие. Несмотря на трудности жизни в незнакомой поначалу стране, все свои знания и силы эти люди обратили на помощь российскому воинству. Приехав в Россию, они постарались понять и полюбить русский народ. Каждый из этих недавних иностранцев стал русским по духу, добровольно разделил со своей новой Родиной все тяготы и лишения.

Не только медики, но и многочисленный хозяйственный персонал госпиталя — смотрители по уходу, сторожи, огородники, истопники, хлебопеки, квасовары и другие — душой болели за порученное дело, за тяжелобольных пациентов и, конечно, не могли смириться, если делу наносился вред. Так, единодушное осуждение вызвало недостойное поведение первого комиссара госпиталя («заместителя начальника госпиталя по МТО») Федора Всеволоцкого, его пренебрежение интересами госпитальных больных, «которым он, камисар, не давал одеял, отговариваясь, что будто у него не имеется, а после ево у него в чердаке нашли 10 одеял овчинных новых и насыльно взято и розданы по болящим», — докладывал персонал главному доктору. «Пиво также две недели болящим не давано, отчего принуждены были в тяжких болезнях квас пить. ...Да он же... болящим давал баранину, которая нездоровая весьма синяя была, отчего и многим болящим случился быть понос и инныя многия болезни...» [5]. Немалые усилия пришлось приложить Бидлоо, чтобы незадачливого комиссара сняли с должности, о чем свидетельствует дело «О нерадении и противностях комиссара Федора Всеволоцкого» [20]. В госпитале должны работать и учиться те, кто действительно принесет пользу больным, — вот основной принцип работы первого главного доктора, основоположника госпитальных традиций.

Воистину неисчерпаема была созидательная энергия Николая Бидлоо — этого удивительного и разносторонне образованного человека, знатока живописи, музыки, театра, архитектуры, культурного, принципиального, доброжелательного, преобразующего все вокруг себя. Неудивительно, что император Петр I, по воспоминаниям современников, всегда стремился в этот «уголок милосердия» на берегу Яузы, засиживаясь за беседой со своим другом Николаем Ламбертовичем до полуночи в его замечательной усадьбе, лично спланированной самим же Бидлоо [21]. Усадьба была устроена рядом с госпиталем, у берега реки Яузы, на месте современных радиологического центра,



Гравюра «Наложение повязок и шин» из книги «Руководство по хирургии». Лаврентий Гайстер. 1750 г. (Экспонат музея истории ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)

ПЭТ-центра, старой аптеки, и выходила в Большой госпитальный парк. Ее окружал красивый сад, созданный Бидлоо по всем правилам паркового искусства и неизменно восхищавший Петра I и именитых гостей [5]. В 1737 году в огне большого московского пожара сгорели и госпиталь, и усадьба... К счастью, в 1971 году в Амстердаме были случайно обнаружены потомками и сохранившиеся в архиве вывезенные из России после смерти Бидлоо подлинники его рисунков усадьбы, и рукописный «Очерк, объясняющий рисунки на память своим детям и семье», на основе которых в 1975 году в Нидерландах был издан уникальный альбом на английском языке (его экземпляр хранится в музее истории госпиталя), а также перевод альбома на русский язык, выполненный по инициативе начальника ГВКГ им. Н.Н. Бурденко генерал-майора медицинской службы Н.Л. Крылова при участии консультанта-онколога ГВКГ им. Н.Н. Бурденко полковника медицинской службы Н.Н. Фомина [22].

Только такому «учителю и воспитателю» студентов, который «не давил их авторитетом своего ума, учености и начальнической силы» [16], могла прийти мысль после пожара госпиталя в 1721 году, наряду с заботами о восстановлении здания и всего утраченного, занять учеников творческим делом, повысить их культурный уровень и поднять настроение, устроив с ними любительский театр. На спектакли приезжали император Петр I с супругой, сановники

и дипломаты [21]. Сохранились тексты пьес «Слава Российская» (1724) и «Слава печальная, Российскому народу смерти Петра Великого весть внесшая» (1725) — одно из первых больших произведений на пути формирования русской гражданской лирики: «Россия беж прежде поспеваема, поругаема, озобляема, бесчестна, неславна; ныне обогащаема, почитаема, поклоняема, страшна врагом» [23]. По свидетельству бытописателя тех времен, лекарские ученики также играли комедии в госпитальных палатах, то есть давали спектакли и для пациентов, создав еще одну добрую традицию, продолженную через столетия артистами московских театров и самодеятельными коллективами. Театр в Московском госпитале стал первым и единственным при российских лечебных заведениях.

В 1730 году Н. Бидлоо назначается в состав Докторского собрания, организованного для управления всей медициной России, что свидетельствует о признании его заслуг. Главная задача собрания — «чтоб медицинское дело к государственной и верных подданных пользе в добрый порядок приведено и содержано было» [5].

Безусловно, огромный опыт Московского госпиталя, накопленный за десятилетия под руководством Н. Бидлоо, оказался востребован при разработке опубликованного в декабре 1735 года по высочайшему повелению императрицы Анны Иоанновны «Генерального регламента о офшпитальных», который определял правила работы персонала российских госпиталей, начиная с главного доктора и заканчивая работницами для стирки белья. Необходимо отметить, что только женщины этой профессии допускались до середины XIX века на территорию военных госпиталей. История женского служения в Московском военном госпитале и других военных лечебных учреждениях — отдельная и очень интересная тема [19]. Наряду с определением медицинских вопросов Регламент содержит такие «морально-этические» пункты: «Глава I. П. 7. «...и дабы доброе управление госпиталя наилучше и порядочнее происходило, то Доктору, Главному Лекарю и Коммисару, яко главным того госпиталя, между собою дружелюбно и согласно обходиться, и общее старание прилагать, все то что к пользе и здравью больных, також и к содержанию госпиталя принадлежит, наилучшим образом исправляти. ...П. 21. Служителей, которым ходить около больных, выбирать из добрых трезвых, богобоязливых и усердных людей, и ежели лекарями усмотрено будет, что в том числе явятся пьяные и бездельники, то бы, не умышкав... требовать о перемене таких...» [5].

До конца жизни не покидал свой пост этот истинный служитель милосердия. Н. Бидлоо умер, искренне оплаканный своими учениками и сослуживцами. Лучшую оценку его подвижническому труду дали ученики Госпитальной школы, написавшие в стихотворном посвящении к руководству Н. Бидлоо «Зеркало анатомии» такие слова: «Каждому слава своя, Николай, воздастся, но ты на вершине, ибо в груди твоей есть светлая эта душа» [1].

Вся дальнейшая история Московского госпиталя красноречиво свидетельствует, насколько важно, «светла» ли душа людей, которые в разные годы руководили этим лечебным учреждением. Им доверялись жизни тысяч больных и страждущих, поступавших в него с надеждой на выздоровление, от них зависело, расширялся и обустроивался госпиталь или же, наоборот, переживал не лучшие времена.

Назначенный после смерти Бидлоо в 1735 году главным доктором госпиталя Антон Де Тейльс отличался жестоким отношением к ученикам Госпитальной школы, постоянно вступал в конфликты с Синодом, Медицинской коллегией и персоналом госпиталя. Все это не могло не сказаться на качестве лечения и обучения в Госпитальной школе Московского госпиталя. К счастью для сотрудников и пациентов, вскоре Де

Тейльс назначается фельдмедиком в армию Миниха в Бессарабии и покидает госпиталь.

Госпиталь вновь очень пострадал во время большого московского пожара 1737 года: огонь уничтожил деревянные постройки, дорогие инструменты, книги, анатомические препараты, аптекарское стекло. Восстановление здания было поручено известному инженеру и архитектору Ивану Федоровичу Мичурину, который руководил после пожара 1737 года восстановлением почти всех кремлевских церквей и правительственных зданий, в частности, Никольской башни Московского Кремля и храма Василия Блаженного. В музее истории ГВКГ им. Н.Н. Бурденко демонстрируется копия части составленного И. Мичуриным противопожарного «Плана императорского столичного города Москвы» (1739) — планы Московского госпиталя, Лефортовской, Преображенской и Семёновской солдатских слобод.

На путь возрождения госпиталь встал только после того, как в 1738 году указом императрицы Анны Иоанновны главным доктором Московского госпиталя и директором Госпитальной школы был назначен бывший лейб-медик Петра I и первый президент Российской академии наук Лаврентий Лаврентьевич Блюментрост. На должность оператора был прислан Льюис Колдервуд, «человек энергичный, деятельный, с обширным образованием, строго понимающий долг свой и никогда не отступавший от него» [5].

Немалыми усилиями госпиталь был восстановлен. На куполе крыши, как и было с момента основания, символически возвышалась золоченая статуя «Милосердие», а перед главным входом, у крыльца, появились еще две — «Вера» и «Любовь».

Несмотря на трудности лечебная работа в госпитале расширялась. Виды хирургического лечения в те времена были весьма многообразны, о чем свидетельствуют составленные «послепожарные» каталоги хирургических инструментов, имевшихся в госпитале в период 1730-х годов. «Одни из них предназначались для специальных, а другие для общих операций. Кроме того, были инструменты анатомические, физические, акушерские, протезы, для малых операций и даже микроскоп». Каталоги включают свыше 130 наименований, из них 15 — для операций на прямой кишке, 25 — для грыжесечения, 72 — для трепанации черепа, операций на глазе, ухе, полости рта. Большая часть инструментов была украшена серебром [16].

С первых десятилетий жизни Московский госпиталь активно участвовал в важнейших событиях жизни российского государства. Во время военных действий и эпидемий воспитанники Московской госпитальной школы выпускались досрочно подлекарями и направлялись в действующую армию (например, в годы Русско-турецкой войны 1735–1739

годов), а в госпиталь тогда впервые стали направляться «неизлеченные» в ближайшем тылу армии раненые [24].

В конце 1740-х — начале 1750-х годов Святейший Синод стал тяготиться содержанием Московского госпиталя: крайне скудно удовлетворялись растущие потребности учреждения в медикаментах и различном имуществе, обострялись проблемы ремонта госпитальных зданий. Не решался и насущный вопрос расширения штата госпиталя, хотя число его пациентов неуклонно возрастало: в 1740-е годы здесь ежемесячно находилось на лечении уже более 320 пациентов, а в 1751 году — до 350 человек. Л. Блюментрост рапортует: «ежедневно к нам от полков по двадцати и более присылают, токмо нам уже более уместить больных стало негде, понеже как две большая палаты и под аптекою так французская и отдыхательная помянутыми больными довольным числом умножены, что оные и на полу лежат. Того ради Коллегию Экономии прошу как поблаговолить, куды вновь присылаемых от полков больных будет как класть». Отчеты сохранили и диагнозы пациентов (документ 1746 года): «горячка», «лихорадка повседневная», «трехдневная», «после лихорадки слабые», «французская болезнь» (венерические заболевания, такие пациенты размещались в отдельных палатах: «французская с отдыхательной»), «слоновая почесуха», «чахотка», «безумствие» [5].

В течение нескольких месяцев госпитальных пациентов охранял будущий великий русский полководец генералиссимус Александр Васильевич Суворов: в период с апреля по декабрь 1749 года в чине капрала Московской команды лейб-гвардии Семёновского полка он нес караульную службу в Московском госпитале.

До 1710 года госпиталь оставался единственным стационарным лечебным учреждением, а до 1763 года, когда была открыта Павловская (ныне 4-я Градская) больница, — единственным лечебным учреждением Москвы.

С первых дней дух производительного труда и непрерывного развития стал коренным свойством Московского госпиталя и его школы [5]. Это наследие — незримый фундамент госпиталя. Приоритетная задача — умело сохранить это богатство, добавив к нему новое, современное [2].

Литература / References

- Оборин Н.А. Н.Л. Бидлоо и его «Наставления»: пояснительная статья, комментарии и приложения. В кн.: Бидлоо Н. Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре. — М.: Медицина, 1979, с. 398, 370, 453–454, 449. [Oborin NA. N.L. Bidloo i ego «Nastavleniya»: pojasnitelnaya statya, kommentarii i prilozheniya. V kn.: Bidloo N. Nastavleniye dlya izuchayushchikh khirurgiyu v anatomicheskom teatre. Moscow: Medicine; 1979, p. 398, 370, 453–454, 449 (In Russ)].
- Давыдов Д.В. Сохранять, творить и приумножать. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н.Бурденко*. 2021; 2(4):5. [Davydov DV. Sokhranyat, tvorit i priumnozhat. *Medical bulletin of the Main military clinical hospital named after N.N. Burdenko*. 2021; 2(4):5 (In Russ)].
- Голиков И.И. Деяния Петра Великого. — М.: Типография Н. Степанова, 1837. Т. 1, с. 256. [Golikov II. Deyaniya Petra Velikogo. Moscow: Tipografiya N. Stepanova; 1837. Vol. 1, p. 256 (In Russ)].
- Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Фонд 237. Оп. 2. Д. 4356. Л. 2–4 об.; Оп. 1. Ч. 2. Д. 1849 Л. 2–2 об. [Russian state archive of ancient acts (RSAAA). Fund. 237. Inv. 2. Folder 4356, p. 2–4 back; Inv. 1. Part 2. Folder 1849, p. 2–2 back (In Russ)].
- Алелеков А.Н. История Московского военного госпиталя в связи с историей медицины в России к 200-летию его юбилею 1707–1907 гг. — М.: тип. Штаба Воен. окр., 1907, с. 71–73, 76, 117, 666, 118, 501, 153–154, 143, 176, 179, 279, 298, 666 [Alelekov AN. Istoriya Moskovskogo voennogo gospihtalya v svyazi s istoriey meditsiny v Rossii k 200-letnemu ego yubileyu 1707–1907 gg. Moscow: tipografiya Shtaba Voен. okr.; 1907, p. 71–73, 76, 117, 666, 118, 501, 153–154, 143, 176, 179, 279, 298, 666 (In Russ)].
- Аронова А.А. Усадьба Бидлоо — первый голландский сад в Москве. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн. 1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. — М.: Эко-Пресс, 2010, с. 99–104. [Aronova AA. Usadba Bidloo — pervyj gollandskiy sad v Moskve. In: Pervyj gospihtal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospihtal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 99–104 (In Russ)].
- Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Фонд 9. Кабинет Петра I. Отд. II. Кн. 15. Л. 144–146 об. [Russian state archive of ancient acts (RSAAA). Fund 9. The Cabinet Of Peter I. Depart II. Fol. 15, p. 144–146 (In Russ)].
- Сокольский И.Н., Цицилин А.Н. Аптекарский огород госпиталя. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн. 1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. — М.: Эко-Пресс, 2010, с. 117–126. [Sokolskiy IN, Tsitsilin AN. Aptekarskiy ogorod gospihtalya. In: Pervyj gospihtal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospihtal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 117–126 (In Russ)].
- Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Фонд 237. Оп. 1. Д. 6385. Л. 1. [Russian state archive of ancient acts (RSAAA). Fund 237. Inv. 1. Fold. 6385, p. 1 (In Russ)].
- Оппель В.А. История русской хирургии. — Вологда: Вологодское обл. отд. гос. изд-во, 1923, с. 57. [Oppel VA. Istotiya russkoy khirurgii. Vologda: Vologodskoye obl. otd. gos. izd-vo; 1923, p. 57 (In Russ)].

11. Абашин В.Г. Доктор Николай Бидлоо — первый руководитель Московского госпиталя и Госпитальной школы. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн.1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. — М.: Эко-Пресс, 2010, с. 92. [Abashin VG. Doktor Nikolay Bidloo — pervyy rukovoditel Moskovskogo gospiytalya i Gospiytalnoy shkoly. In: Pervyy gospiytal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospiytal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 92 (In Russ)].
12. Горелова Л.Е. Первая госпитальная школа России. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. Там же, с. 133–140. [Gorelova LE. Pervaya gospiytalnaya shkola Rossii. *Ibid.*, p. 133–140 (In Russ)].
13. Лазебник Л.Б., Беляева В.С. Российские госпитальные школы и их знаменитые выпускники. Там же, с. 141–154. [Lazebnik LB, Belyaeva VS. Rossiyskiye gospiytalnye shkoly i ikh znamenitye vupuskniki. *Ibid.*, p. 141–154 (In Russ)].
14. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница военно-медицинского образования в России. *Военно-медицинский журнал*. 2016. 6:71–77. [Kryukov EV, Kostyuchenko MO, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school — a pionner of military-medical education in Russia. *Military medical journal*. 2016; 337(6):71–77 (In Russ)].
15. Поддубный М.В. Московский госпиталь в XVIII — начале XIX века. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн. 1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. — М.: Эко-Пресс, 2010, с. 76. [Poddubny MV. Moskovskiy gospiytal v XVIII — nachale XIX vv. In: Pervyy gospiytal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospiytal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 76 (In Russ)].
16. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. — СПб.: Тип. Якова Трея, 1883, с. 63, 35–37, 64, 596–598. [Chistovich YaA. Istoriya pervykh meditsinskikh shkol v Rossii. Saint-Petersburg: Tipographiya Yakova Treya; 1883, p. 63, 35–37, 64, 596–598 (In Russ)].
17. Ключев В.М., Журавлев Г.П. Петр Великий: основание первого госпиталя и становление государственной медицины России. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн. 1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. М.: Эко-Пресс, 2010. с. 18. [Kluzhev VM, Zhuravlev GP. Petr Velikiy: osnovaniye pervogo gospiytalya i stanovleniye gosudarstvennoy mediciny Rossii. In: Pervyy gospiytal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospiytal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 18 (In Russ)].
18. Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Фонд 237. Оп. 1. Д. 6385. Л. 4. [Russian state archive of ancient acts (RSAAA). Fund. 237. Inv. 1. Folder 6385, p. 4 (In Russ)].
19. Тягин И., Овчинникова М.Б. Традиции милосердия: путь через столетия. — М.: Эко-Пресс, 2021, с. 16, 47–69. [Tyagin E, Ovchinnikova MB. Tradition of mercy: a journey through the centuries. Moscow: Eco-Press; 2021, p. 16, 47–69 (In Russ)].
20. Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Фонд 237. Монастырский приказ. Оп. 1. Д. 6214. Л. 1–2. [Russian state archive of ancient acts (RSAAA). Fund. 237. The monastic order. Inv. 1. Folder 6214, p. 1–2 (In Russ)].
21. Дневник камер-юнкера Берхгольца, веденный им в России в царствование Петра Великого, с 1721-го по 1725-й год / Пер. с нем. И.Ф. Аммона; 2-е изд. — М.: Тип. Каткова и К°, 1858–1863. Часть 3, с. 8, 29–31; часть 4, с. 30–31, 195. [Dnevnik kamer-yunkera Berkhgoltsa, vedyonnyj im v Rossii v tsarstvovaniye Petra Velikogo, s 1721-go po 1725-y god. Trans. from German Ammon IF. Moscow: Tipographiya Katkova & Co; 1858–1860. Part 3, p. 8, 29–31; part 4, p. 30–31, 195 (In Russ)].
22. The unknown drawings of Nicholas Bidloo, director of the first hospital in Russia. Introd. by Willemse D. Voorburg; 1975. 53 p.
23. Демин А.С. Политическая драматургия театра Московского госпиталя. В кн.: Первый госпиталь и военная медицина России: 300 лет служения Отечеству. В 3 кн. Кн. 1: Военная медицина и Московский госпиталь в XVIII — начале XIX вв. Сб. в 2 т. Том I: Становление военной медицины России / Под общ. ред. Н.Л. Крылова, В.М. Ключева, И.Б. Максимова. — М.: Эко-Пресс, 2010, с. 131. [Demin AS. Politicheskaya dramaturgiya teatra Moskovskogo gospiytalya. In: Pervyy gospiytal i voennaya meditsina Rossii: 300 let sluzheniya Otechestvu. Book 1: Voennaya meditsina i Moskovskiy gospiytal v XVIII — nachale XIX vv. Vol. 1: Stanovleniye voennoy meditsiny Rossii. Krylov NL, Kluzhev VM, Maksimov IB, ed. Moscow: Eco-Press; 2010, p. 131 (In Russ)].
24. Семека С.А. Военно-медицинская организация вооруженных сил Российской дворянской империи XVIII века во время русско-турецкой войны 1735–1739 гг. — М., 1955, с. 8 [Semeka SA. Voенно-meditsinskaya organizatsiya vooruzhennykh sil Rossiyskoy dvoryanskoy imperii XVIII veka vo vremya russko-turetskoy voyny 1735–1739 gg. — Moscow; 1955, p. 8 (In Russ)].

Сведения об авторе / Information about the author:

Овчинникова Марина Борисовна — сотрудник методического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / Marina B. Ovchinnikova — employee of methodical center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia marina.museum@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-7893-5522

Оценка использования биodeградируемых имплантов на основе оксида магния в сравнении с титановыми аналогами

Экспериментальное исследование

Evaluation of the effectiveness of using biodegradable implants based on magnesium oxide compared to titanium alternatives

Experimental study

УДК 616-77

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-14-19

Давыдов Д.В., Брижань Л.К., Керимов А.А.,
Хоминец И.В., Калинин С.Ю., Артемьев А.А.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,
Россия

Резюме. Вопросы совершенствования хирургических имплантов, используемых при лечении пациентов травматолого-ортопедического профиля, сохраняют актуальность на современном этапе. Разработка материала, не уступающего по своим упруго-прочностным свойствам металлу и не требующего в дальнейшем удаления, остается темой для исследования новых образцов, инертных при рассасывании.

Целью настоящего исследования стало экспериментальное изучение и сравнение реакции костной ткани на внедрение имплантов из титана и оксида магния, а также исследование состояния конструкций из оксида магния в разные сроки после имплантации. Материалом для исследования послужил имплант на основе оксида магния фирмы «MAGNEZIX». На базе экспериментальной лаборатории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ нами были прооперированы 30 кроликов. Основную группу составили 10 кроликов, которым вводили биodeградируемый винт из материала на основе оксида магния. В контрольную группу вошли 10 кроликов, которым по аналогии вводили титановый винт. Дополнительно исследована еще одна группа кроликов (10 особей молодого возраста), которым в зону роста вводили имплант на основе оксида магния. Особей поочередно выводили из эксперимента на различных этапах, после чего проводили рентгенологическую и гистологическую оценку параимплантной зоны. В результате проведенный эксперимент показал, что биоматериалы на основе оксида магния являются биоинертными, не вызывают реакции воспаления или остеолита окружающей ткани, не приводят к выделению газа и формированию патологической полости. При внедрении магнийсодержащих имплантов кроликам молодого возраста не отмечено каких-либо патологических изменений костной ткани, деформации или отставания в росте исследуемых особей. Исходя из полученных данных эксперимента, длившегося на протяжении 6 месяцев, следует вывод: материал на основе оксида магния является весьма перспективным и пригодным к использованию в травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: остеосинтез, винт, магний, биodeградируемый, имплант.



**Davydov D.V., Brizhan' L.K., Kerimov A.A.,
Khomnits I.V., Kalinin S.Yu., Artemiev A.A.**

*Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

Abstract. The issues of improving surgical implants used in treating patients with traumatological and orthopedic profiles continue to remain relevant. The development of a material not inferior in its elastic-strength properties to metal and that does not require further removal remains a reason for studying new samples that are inert during resorption. The purpose of this study was to experimentally explore and compare the bone tissue reaction to the introduction of titanium and magnesium oxide implants, as well as to study the state of magnesium oxide structures at different times after implantation. The material for the study was an implant based on magnesium oxide manufactured by the «MAGNEZIX» company. We operated on 30 rabbits based on the experimental laboratory of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry. The main group consisted of 10 rabbits, which were injected with a biodegradable screw made of a material based on magnesium oxide. The control group included 10 rabbits, which were injected with a titanium screw. In addition, another group of rabbits was studied. It included 10 young subjects who were injected with an implant based on magnesium oxide into the growth zone. Subjects were removed from the experiment one at a time at various stages. Then X-ray and histological assessment of the paraimplant zone were performed. As a result, the experiment showed that biomaterials based on magnesium oxide are bioinert, do not cause an inflammation reaction or osteolysis of the surrounding tissue, do not lead to the release of gas and the formation of a pathological cavity. During the introduction of magnesium-containing implants to young subjects, no pathological changes in bone tissue, deformities or stunting in the growth of the studied individuals were detected. Based on the obtained experimental data gathered for 6 months, it should be concluded that the material based on magnesium oxide is very promising and suitable for use in traumatology and orthopedics.

Keywords: osteosynthesis, screw, magnesium, biodegradable, implant.

Введение. Современные травматология и ортопедия ориентированы в первую очередь на хирургическое лечение травм и заболеваний скелета с применением всевозможных фиксаторов и устройств для остеосинтеза. На протяжении многолетней истории развития данных разделов использовали различные материалы для изготовления фиксирующих конструкций. В настоящее время предпочтение отдается металлическим, керамическим и полимерным материалам [4]. Наибольшее распространение получили конструкции на основе сплава титана. К их достоинствам следует отнести прочность и биосовместимость. Однако такие недостатки как рентгеноконтрастность и необходимость дальнейшего извлечения во многих ситуациях создают серьезные проблемы клиницистам [1, 3, 4, 10, 11], что определило поиск новых материалов. Наиболее перспективны среди них так называемые биодеградируемые материалы, которые способны резорбироваться в биологических тканях [3, 4], что позволяет избежать повторных операций и во многих случаях является принципиальным требованием при выборе фиксатора. В качестве примера можно привести внутрисуставные вмешательства у детей в области ростковых зон.

На сегодняшний день имеется множество различных биодеградируемых материалов: полигликолиды, лактиды, полиуретаны на основе поликапролактона и полиэтиленоксида, оксид магния [1, 4, 11]. Из данного перечня наиболее предпочтителен оксид магния. Изготовленные на его основе резорбируемые имплантируемые изделия обладают хорошей биосовместимостью и высокой прочностью. В процессе резорбции они превращаются в эндогенную ткань, что дополнительно стимулирует рост костей [5, 9, 10, 11, 13]. Конструкции на основе оксида магния уже применяются в клинической практике, однако имеется определенный дефицит исследований, посвященных изучению реакции костной ткани на их имплантацию. Именно это определило актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования. В эксперименте изучить и сравнить реакцию костной ткани на внедрение имплантов из титана и оксида магния, а также исследовать состояние конструкций из оксида магния в разные сроки после имплантации.

Материал и методы. В период с апреля по октябрь 2019 года на базе экспериментальной лаборатории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России были проведены эксперименты на кроликах (шиншиллах). Прооперировано 30 особей, из которых сформировали 2 группы. В 1-ю группу вошли 20 взрослых кроликов в возрасте от 6 до 9 месяцев, которых в свою очередь разделили на 2 подгруппы. Подгруппа

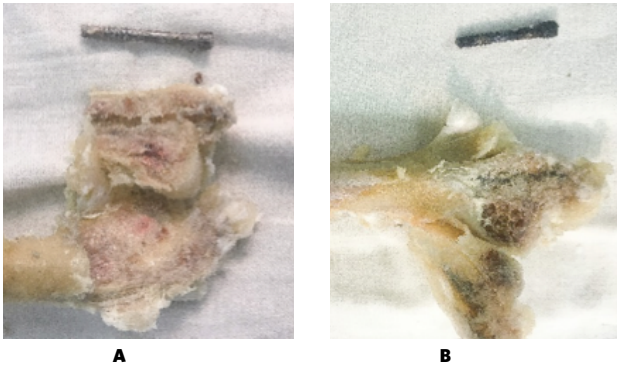


Рис. 1. Макропрепараты оперированных кроликов через месяц:
А — титановый винт; В — биодеградируемый

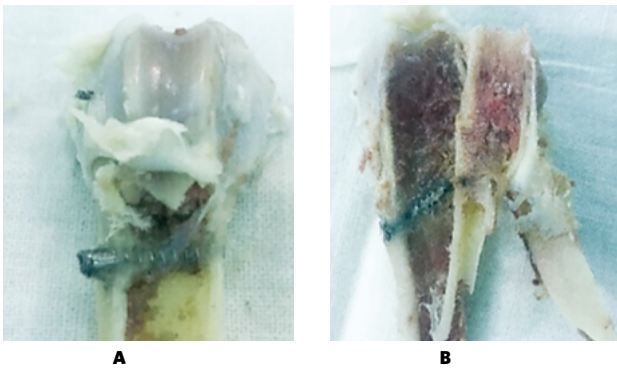


Рис. 2. Макропрепараты оперированных кроликов через 6 месяцев:
А — титановый винт; В — биодеградируемый

1-А (основная) состояла из 10 кроликов, которым в проксимальный отдел бедренной кости вводили биодеградируемый имплант (БДИ) из материала на основе оксида магния фирмы «MAGNEZIX» диаметром 2,7 мм и длиной 16 мм. В подгруппу 1-Б (контрольная) вошли 10 кроликов, которым по идентичной методике в эту же зону вводили титановый компрессионный винт (типа Herbert) диаметром 2,7 мм и длиной 16 мм.

Животных выводили из эксперимента через неделю, месяц, 2, 3 и 6 месяцев — по две особи на каждый срок. Оперированные конечности и извлеченные импланты подвергали макроскопическому, рентгенологическому и микроскопическому исследованию. После формирования макропрепаратов оставшиеся части трупа подвергали кремации.

При макроскопическом исследовании изучали состояние костного канала и окружающих тканей в зоне имплантации, внешний вид и пальпаторно определяемые свойства импланта. Макропрепараты направляли на рентгенологическое исследование — выполняли рентгенограммы в прямой и боковой проекциях. Оценивали состояние костной ткани, рентгенологические признаки биодеградации маг-

ниевых имплантов, отсутствие или наличие вокруг них газовой полости, образование которой отмечено в некоторых публикациях [10, 11, 13]. При микроскопическом исследовании изучали состав параимплантных тканей. Также после предварительного удаления имплантов оценивали замещение костного канала эндогенной (фиброзной/соединительной) тканью.

Во 2-ю группу вошли 10 кроликов молодого возраста (1–3 месяца), которым в зону дистального метаэпифиза бедренной кости (предполагаемую зону роста) в поперечном направлении после предварительного рассверливания вводили БДИ фирмы «MAGNEZIX» диаметром 2,0 мм и длиной 10 мм. Животных выводили из эксперимента через неделю, месяц, 2, 3 и 6 месяцев. Выполняли те же виды исследований, что и в 1-й группе.

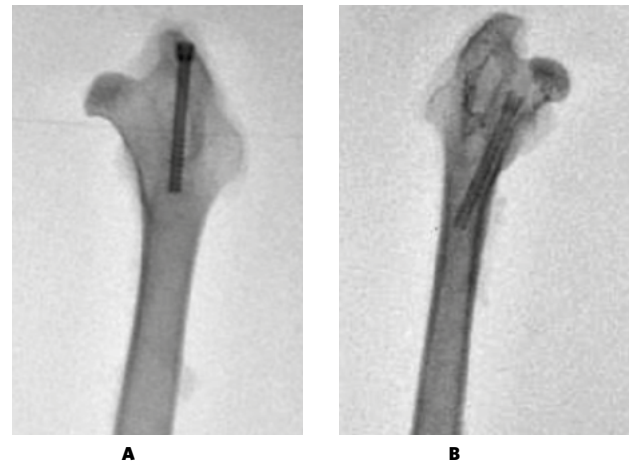


Рис. 3. Рентгенограммы бедренной кости через 2 месяца:
А — титановый винт; В — БДИ, видны его четкие контуры, отсутствие реакции окружающих тканей

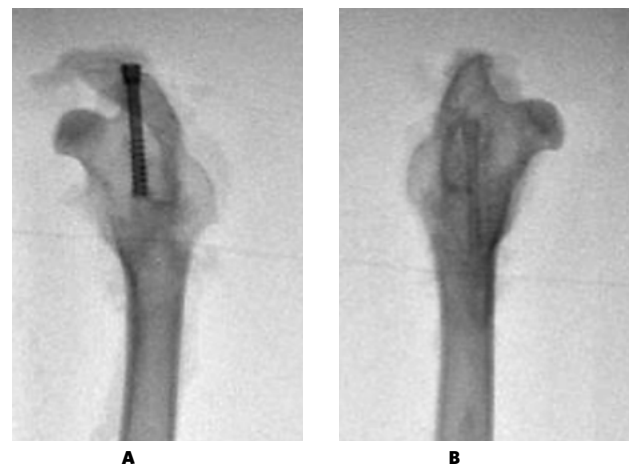


Рис. 4. Рентгенограммы бедренной кости через 6 месяцев: А — титановый винт; В — БДИ, контуры его размыты, границы определяются с трудом, интенсивность тени значительно снижена

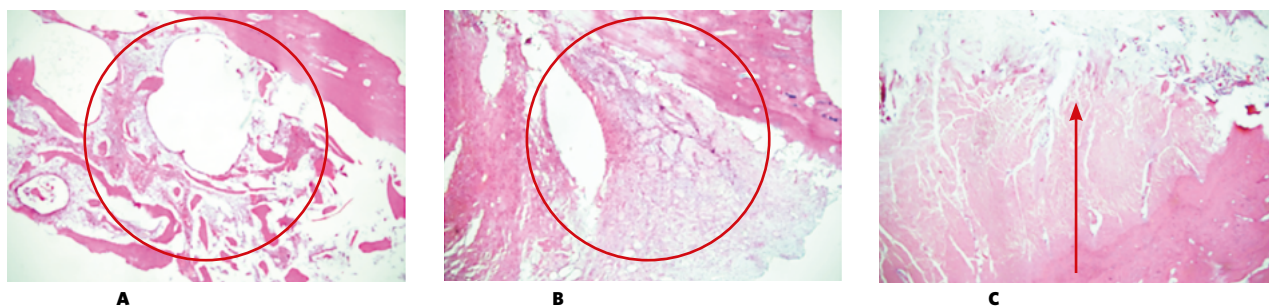


Рис. 5. Микроскопическая картина в области БДИ (подгруппа 1-Б): А — через 1 месяц в зоне БДИ отмечено наличие фиброзной ткани; В — через 3 месяца отмечается преобладание фиброзной ткани в зоне деструкции магниевого импланта; С — через 6 месяцев отмечается замещение костного канала фиброзной тканью в районе кортикального слоя кости

Результаты и обсуждение. При исследовании макропрепаратов отмечалось изменение внешнего вида и структуры БДИ в подгруппе 1-А. Через неделю после операции они легко извлекались, на них определялась изначально нанесенная резьба, они сохраняли хрупкость и при значительных усилиях ломались. Через 1–3 месяца возникали определенные трудности при извлечении штифтов из кости, связанные с интеграцией их в окружающую костную ткань. Отмечалась сглаженность и нечеткость резьбы, при значительных усилиях на сгибание штифты деформировались (рис. 1). Через 6 месяцев отмечалась интеграция штифтов в окружающую кость. Извлечь импланты было практически невозможно, визуальную границу между штифтом и костью была размыта. Само изделие представляло собой продолговатое образование серо-синего цвета, без четких контуров, плотно-эластичной консистенции (рис. 2).

Титановые импланты в подгруппе 1-Б сохраняли прежний вид и механические свойства, а также легко извлекались. В ранние сроки (от недели до 2 месяцев) стенки канала были представлены губчатой костью. В течение 3–6 месяцев вокруг титанового импланта формировался участок уплотнения (склероза).

На рентгенограммах в подгруппе 1-А отмечались признаки постепенной биодеградации по мере увеличения срока наблюдения. В процессе поэтапной оценки было отмечено снижение интенсивности тени БДИ, особенно начиная с 3-го месяца эксперимента. Интенсивность тени титанового импланта на протяжении всех этапов исследования не изменялась (рис. 3 и 4).

Некоторые авторы отмечают образование газовой полости в области импланта и связывают это с выделением газообразного водорода и ионов магния как продуктов реакции взаимодействия магния и влажной (или водной) окружающей среды [10, 13]. При этом с помощью физиологических метаболических процессов организму удается либо выводить вышеупомянутые продукты, либо интегрировать их в естественный метаболический процесс. В нашем исследовании ни в одном случае подобного явления не обнаружили.

При микроскопическом исследовании после удаления импланта в его зоне отмечено преобладание гиалинизированной фиброзной ткани, которая за-

При микроскопическом исследовании после удаления импланта в его зоне отмечено преобладание гиалинизированной фиброзной ткани, которая заметно заполняет зону импланта на финальных сроках эксперимента. Фиброзная ткань образуется в результате естественного метаболического процесса и является продуктом замещения процесса деструкции БДИ. При оценке параимплантной зоны признаков воспаления и зон остеолита не обнаружили

метно заполняет зону импланта на финальных сроках эксперимента (рис. 5). Фиброзная ткань образуется в результате естественного метаболического процесса и является продуктом замещения процесса деструкции БДИ. При оценке параимплантной зоны признаков воспаления и зон остеолита не обнаружили.

Во 2-й группе при макроскопической оценке препаратов бедренной кости и БДИ выявили измене-



Рис. 6. Рентгенограммы бедренной кости кролика из 2-й группы: А — положение БДИ на расстоянии 5 мм от щели сустава сразу после операции; В — изменение положения БДИ, через 6 месяцев после операции он определяется на расстоянии 14 мм от щели сустава

ния, аналогичные тем, что происходили в 1-й группе. Отмечено существенное смещение импланта проксимально от щели коленного сустава, что связано с прогрессивным ростом конечности и соответствующим увеличением длины бедренной кости за счет ростковой зоны, расположенной дистально от внедренного в бедренную кость БДИ. Изначально БДИ внедряли в бедренную кость на расстоянии 5 мм от щели коленного сустава. На рентгенограммах, выполненных через 2 недели, они обнаруживались на расстоянии 7 ± 1 мм, через 1 месяц — на расстоянии 8 ± 1 мм, через 2 месяца — на расстоянии 9 ± 2 мм, через 3 месяца — на расстоянии 11 ± 2 мм, через 6 месяцев — на расстоянии 14 ± 3 мм (рис. 6).

На рентгенограммах при сравнении длины и формы бедренных костей с обеих сторон отставания в росте или деформации, связанной с повреждением ростковой зоны на стороне введения БДИ, не обнаружены.

Проведенный эксперимент показал, что БДИ на основе оксида магния являются биоинертными, не вызывают реакции воспаления или остеолитической реакции окружающей ткани, не приводят к выделению газа и формированию полости. На рентгенограммах при сравнении длины и формы бедренных костей с обеих сторон отставания в росте или деформации, связанной с повреждением ростковой зоны на стороне введения БДИ, не обнаружены

Заключение. Проведенный эксперимент показал, что БДИ на основе оксида магния являются биоинертными, не вызывают реакции воспаления или остеолитической реакции окружающей ткани, не приводят к выделению газа и формированию полости.

В контрольной подгруппе при внедрении титановых винтов выявили наличие участков некротической ткани, в то время как в зоне БДИ наблюдали преобладание участков фиброзной ткани с очаговым гиалинозом.

При внедрении БДИ особям молодого возраста не отметили каких-либо патологических изменений костной ткани, деформации или отставания в росте исследуемых препаратов бедренных костей.

Выявленный на протяжении 6 месяцев наблюдения лизис БДИ и их интеграция в окружающую кость является обоснованием сохранения подобных конструкций в зоне имплантации без извлечения.

Литература / References

1. Брижань Л.К., Давыдов Д.В., Хоминец В.В. и др. Применение специальных покрытий имплантатов и биоматериалов в травматологии и ортопедии: Учебное пособие. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020. 56 с. [Brizhan' LK, Davydov DV,

- Khominets VV, et al. Primeneniye spetsialnykh pokrytiy implantatov i biomaterialov v travmatologii i ortopedii: Uchebnoye posobiye. Moscow: Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry; 2020. 56 p. (In Russ)].
2. Голубев В.Г., Зеленьяк К.Б., Старостенков А.Н. Применение биодеградируемых фиксаторов в лечении переломов области голеностопного сустава (сравнительное исследование). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018; 2(32):66–73. [Golubev VG, Zelenyay KB, Starostenkov AN. Bioabsorbable implants in treatment of ankle fractures (comparative study). *The Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018; 2(32):66–73 (In Russ)]. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.66-73.
 3. Хонинов Б.В., Сергунин О.Н., Скороглыдов П.А. Возможности применения биодеградируемых материалов в травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Вестник РГМУ*. 2014; 1:20–24. [Khoninov BV, Sergunin ON, Skoroglyadov PA. Bioabsorbable Materials Application in Traumatology and Orthopedics (Review). *Bulletin of Russian State Medical University*. 2014; 1:20–24 (In Russ)].
 4. Якимов Л.А., Слинъяков Л.Ю., Бобров Д.С. и др. Биодеградируемые импланты. Становление и развитие. Преимущества и недостатки. (Обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2017; 1(21):44–49. [Yakimov LA, Slinyakov LY, Bobrov DS, et al. Biodegradable implants. Formation and development. Advantages and drawbacks. (Review of literature). *The Department of Traumatology and Orthopedics*. 2017; 1(21):44–49]. Доступно по: <http://jktu.ru/id-3/id-2/1-21-2017-/id-8.html>; <https://elibrary.ru/item.asp?id=29850369>
 5. Charyeva O, Dakischew O, Sommer U, et al. Biocompatibility of magnesium implants in primary human reaming debris-derived cells stem cells in vitro. *J Orthop Traumatol*. 2016 Mar; 17(1):63–73. doi: 10.1007/s10195-015-0364-9.
 6. Chen Y, Dou J, Yu H, Chen C. Degradable magnesium-based alloys for biomedical applications: The role of critical alloying elements. *J Biomater Appl*. 2019 May; 33(10):1348–1372. doi: 10.1177/0885328219834656.
 7. Hermawan H, Dubé D, Mantovani D. Developments in metallic biodegradable stents. *Acta Biomater*. 2010 May; 6(5):1693–7. doi: 10.1016/j.actbio.2009.10.006.
 8. Janning C, Willbold E, Vogt C, et al. Magnesium hydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodeling. *Acta Biomater*. 2010 May; 6(5):1861–8. doi: 10.1016/j.actbio.2009.12.037.
 9. Kamrani S, Fleck C. Biodegradable magnesium alloys as temporary orthopaedic implants: a review. *Biomaterials*. 2019 Apr; 32(2):185–193. doi: 10.1007/s10534-019-00170-y.
 10. May H, Alper Kati Y, Gumussuyu G, et al. Bioabsorbable magnesium screw versus conventional titanium screw fixation for medial malleolar fractures. *J Orthop Traumatol*. 2020 May 25; 21(1):9. doi: 10.1186/s10195-020-00547-7.
 11. Plaass C, von Falck C, Ettinger S, et al. Bioabsorbable magnesium versus standard titanium compression screws for fixation of distal metatarsal osteotomies — 3 year results of a randomized clinical trial. *J of Orthop Sci*. 2018 Mar; 23(2):321–327. doi: 10.1016/j.jos.2017.11.005.
 12. Rahim MI, Eifler R, Rais B, Mueller PP. Alkalization is responsible for antibacterial effects of corroding magnesium. *J Biomed Mater Res A*. 2015 Nov; 103(11):3526–32. doi: 10.1002/jbm.a.35503.
 13. Seitz JM, Eifler R, Bach FW, Maier HJ. Magnesium degradation products: Effects on tissue and human metabolism. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Oct; 102(10):3744–53. doi: 10.1002/jbm.a.35023.
 14. Waizy H, Diekmann J, Weizbauer A, et al. In vivo study of a biodegradable orthopedic screw (MgYREZr-alloy) in a rabbit model for up to 12 months. *J Biomater Appl*. 2014 Jan; 28(5):667–75. doi: 10.1177/0885328212472215.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Давыдов Денис Владимирович — д. м. н., начальник ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Denis V. Davydov** — MD, DSc, Head of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Брижань Леонид Карлович — д. м. н., начальник центра травматологии и ортопедии (ЦТиО) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Leonid K. Brizhan** — MD, DSc, Head of the Center of Traumatology and Orthopedics (CTIO), Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Керимов Артур Асланович — врач высшей категории, начальник травматологического отделения ЦТиО ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Artur A. Kerimov** — MD, doctor of the highest category, Head of the Trauma Department of the CTIO, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Хоминетс Игорь Владимирович — старший ординатор операционного отделения ЦТиО ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Igor V. Khominets** — senior resident of the operational department of the CTIO, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, Khominets24_91@mail.ru**, ORCID ID: 0000-0003-0964-653X, eLibrary SPIN: 5928-5370, Researcher ID: S-6992-2017

Калинин Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Stanislav Yu. Kalinin** — pathologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Артемов Александр Александрович — д. м. н., профессор, врач-хирург 3-го травматологического отделения ЦТиО ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Aleksandr A. Artemiev** — MD, DSc, Professor, surgeon of the 3rd traumatology department of the CTIO, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 10.08.2021

Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Treating diabetic foot syndrome at the General Surgery Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy

УДК 617.586

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29

Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Янишевский А.В., Шаяхметов Р.Э., Матвеев И.С.

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

Резюме. Обследовано 180 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, у которых применялся предложенный диагностический алгоритм. Выполнялась магнитно-резонансная томография стоп, ультразвуковая доплерография с дуплексным ангиосканированием, магнитно-резонансная и компьютерная ангиография нижних конечностей, а также оценка транскутанного напряжения кислорода. Тактика хирургического лечения зависела от формы синдрома диабетической стопы и степени тяжести больного. В качестве местного лечения использовались физические методы, ускоряющие течение раневого процесса. Предложенный алгоритм диагностики и выбора хирургического лечения различных форм синдрома диабетической стопы позволил снизить количество «высоких» ампутаций и сохранить опороспособную конечность.

Цель данного исследования — улучшить результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы путем разработки и применения алгоритма диагностики и дифференцированной тактики лечения.

Основную группу составили 180 больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, к которым применили разработанный алгоритм диагностики и дифференцированную тактику хирургического лечения, а также в качестве местного лечения использовали физические методы воздействия на раневую процесс (ультразвуковую кавитацию и местное озонирование).

Контрольную группу составили 40 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, лечение которых заключалось в применении по общепринятым схемам препаратов (реополиглукина, трентала, актовегина), улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию тканей. Местное лечение проводилось путем выполнения санации и обработки раневых и язвенных поверхностей антисептическими растворами и мазями в зависимости от фазы раневого процесса. Анализ данных в этой группе проводился на основании ретроспективного изучения историй болезни и оценки отдаленных результатов лечения путем контрольных осмотров и телефонных опросов. Среди пациентов контрольной группы было 25 (63%) мужчин и 15 (37%) женщин, средний возраст которых составил $67,3 \pm 10,3$ года.

Разработанные единые подходы в диагностике и лечении больных с гнойно-некротическими ослож-



нениями синдрома диабетической стопы, которым в комплексном лечении проводились этапные некрэктомии с одномоментной ультразвуковой кавитацией гнойных ран и их озонирование, позволяют надежно уменьшить количество рецидивов язв с 28 до 2,7%, «высоких» ампутаций — на 34%, а количество реампутаций — в 10 раз.

Применение малоинвазивных хирургических технологий санации глубоких гнойных очагов стопы по сравнению с классическими принципами лечения гнойных ран позволяет достичь полноценного результата и приводит к увеличению количества органосберегающих операций с сохранением функциональной опороспособной нижней конечности на 42,7%. Согласно полученным данным, saniрующие операции после реваскуляризации хотя бы одной артерии оптимально выполнять не ранее чем на 3–4-е сутки — это позволяет повысить их эффективность и снизить количество повторных хирургических вмешательств.

Подход к ведению больных с синдромом диабетической стопы на всех этапах лечения и реабилитации должен быть междисциплинарным и объединять следующих специалистов: эндокринолога, ортопеда, хирурга, психолога, подготовленный средний медицинский персонал

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, ультразвуковая кавитация, озонирование ран, биопленки, общая хирургия.

Ivanusa S.Ya., Risman B.V., Yanishevsky A.V., Shayakhmetov R.E., Matveev I.S.

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. We examined 180 patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome, in whom the proposed diagnostic algorithm was used. Magnetic resonance imaging of the feet, ultrasound Doppler with duplex angioscanning, magnetic resonance and computed angiography of the lower extremities, as well as assessment of transcutaneous oxygen tension were performed. Surgical treatment tactics depended on the form of the diabetic foot syndrome, as well as the severity of the disease. As a local treatment, physical methods were used to accelerate the course of the wound process. The proposed diagnostic algorithm for the diagnosis and selection of surgical treatment for various forms of diabetic foot syndrome has made it possible to reduce the number of “high” amputations and maintain a supporting limb.

Purpose of the study is to improve treatment outcomes for purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome by developing and applying a diagnostic algorithm and differentiated treatment tactics.

The main group consisted of 180 patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome, in whom the developed diagnostic algorithm and differentiated tactics of surgical treatment were used, as well as physical methods of influencing the wound process (ultrasonic cavitation and local ozonation) were used as local treatment.

The control group included 40 patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome, whose treatment involved the use of drugs that improve the rheological properties of blood and tissue microcirculation (rheopolyglucin, trental, actovegin) according to conventional schemes. Local treatment included sanitation and treatment of wound and ulcerative surfaces with antiseptic solutions and ointments, depending on the phase of the wound process. Data analysis in this group was carried out based on a retrospective study of case histories and an assessment of long-term results of treatment by follow-up examinations and telephone interviews. Control group included 25 (63%) men and 15 (37%) women; the average age was 67.3 ± 10.3 years.

The developed unified approaches in diagnosing and treating patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome, who, in complex treatment, underwent staged necrectomy with simultaneous ultrasonic cavitation of purulent wounds and their ozonation, can reliably reduce the number of ulcer recurrences from 28% to 2.7%, “high” amputations by 34%, and the number of re-amputations 10 times.

The use of minimally invasive surgical technologies for the rehabilitation of deep purulent foci of the foot, in

comparison with the classical principles of treatment of purulent wounds, makes it possible to achieve a complete cleansing of wounds, preparation for plastic surgery, and an increase in the number of functional supportable lower limbs by 42.7%. According to the data obtained, it is optimal to perform sanitizing operations after revascularization of at least one artery no earlier than 3–4 days, which makes it possible to increase their efficiency and reduce the number of repeated surgical interventions.

The approach to managing patients with diabetic foot syndrome at all stages of treatment and rehabilitation should be interdisciplinary and include the following specialists: endocrinologist, orthopedist, surgeon, psychologist, trained nursing staff.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, ultrasound cavitation, wound ozonation, biofilms, general surgery.

При синдроме диабетической стопы имеются благоприятные условия для развития и прогрессирования хирургической инфекции. Развитие гнойно-некротического процесса у больных СДС составляет 40–70% показаний всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Летальность после ампутации нижней конечности составляет: на уровне бедра — 50–85%, на уровне голени — 24–35%, на уровне стопы — 6%. В течение 3 лет после ампутации умирают 35% пациентов, в течение 5 лет — 75%

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается свыше 194 млн больных сахарным диабетом, а к 2035 году эта цифра составит 334 млн человек. Сахарный диабет (СД) — основная причина сердечно-сосудистых заболеваний, потери зрения, ампутации нижних конечностей, почечной недостаточности. Ежегодно от последствий сахарного диабета умирает около 3 млн человек и происходит около 1 млн ампутаций. Около 90% пациентов страдают диабетом 2-го типа [1]. Международная Федерация диабета (IDF) признала, что темпы роста заболеваемости в будущем начнут опережать способность национальных систем здравоохранения справляться с этим социально значимым диагнозом [2]. Каждые 20 секунд в мире пациенту с сахарным диабетом производится ампутация нижней конечности. До 70% всех ампутаций на земном шаре связано с сахарным диабетом. Около 85% таких операций можно было бы предотвратить при адекватном лечении и информированности пациентов. На осложнения, связанные с нижними конечностями, в развитых странах расходуется 15% финансовых ресурсов здравоохранения, а в развивающихся странах эта цифра может достигать 40% [3]. В России сахарным диабетом болеют примерно 2,5 млн человек, из них свыше 24 тыс. детей и подростков с диабетом 1-го типа [4]. Распространенность синдрома диабетической стопы среди больных СД составляет в среднем 4–10%.

Синдром диабетической стопы (СДС) — инфекция, язва и (или) деструкция глубоких тканей стопы, связанная с неврологическими нарушениями и (или) снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести. При СДС имеются благоприятные условия для развития и прогрессирования хирургической инфекции [5]. Развитие гнойно-некротического процесса у больных СДС составляет 40–70% показаний всех нетравматических ампутаций нижних конечностей [6]. Летальность после ампутации нижней конечности составляет: на уровне бедра — 50–85%, на уровне голени — 24–35%, на уровне стопы — 6%. В течение 3 лет после ампутации умирают 35% пациентов, в течение 5 лет — 75% [7, 8].

Цель исследования. Улучшить результаты лечения гнойно-некротических осложнений СДС путем разработки и применения алгоритма диагностики и дифференцированной тактики лечения.

Материал и методы. Основную группу составили 180 больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС, к которым применили разработанный алгоритм диагностики и дифференцированную тактику хирургического лечения, а также в качестве местного лечения использовали физические методы воздействия на раневой процесс (ультразвуковую кавитацию и местное озонирование).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	Группа	
	Основная	Контрольная
Число пациентов	n=180	n=40
Возраст, лет	63,2±11,8	67,3±10,3
Длительность сахарного диабета, лет	12,3±3,8	13,4±4,2
Гликемия при поступлении, ммоль/л	8,63±1,03	8,92±1,71
Язвенные дефекты в анамнезе	63,6%	100%
Ампутации в анамнезе	59%	90%
Формы СДС:		
нейропатическая	18,4%	5%
ишемическая	41,2%	86%
нейроишемическая	40,4%	10%
Наличие операции до госпитализации	59%	90%

Примечание: p>0,05

Контрольную группу составили 40 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, лечение которых заключалось в применении по общепринятым схемам препаратов (реополиглукина, трентала, актовегина), улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию тканей. Местное лечение проводилось путем выполнения санации и обработки раневых и язвенных поверхностей антисептическими растворами и мазями в зависимости от фазы раневого процесса. Анализ данных в этой группе проводился на основании ретроспективного изучения историй болезни и оценки отдаленных результатов лечения путем контрольных осмотров и телефонных опросов. Среди пациентов контрольной группы было 25 (63%) мужчин и 15 (37%) женщин, средний возраст которых составил 67,3±10,3 лет.

В основной группе было 85 (47%) мужчин и 95 (53%) женщины. По возрасту пациенты распределялись следующим образом: от 30 до 40 лет — 5%, от 40 до 50 лет — 19%, от 60 до 70 лет — 57%, старше 70 лет — 19%. Преобладали больные СД 2-го типа — 82,3%. Пациенты с продолжительностью заболевания менее 5 лет составили 15%, от 5 до 10 лет — 19%, от 10 до 15 лет и от 15 до 20 лет — по 21%, от 20 до 25 лет — 14%, свыше 25 лет — 10%.

В 82,5% случаев больные госпитализированы с декомпенсированным течением диабета. В 60% наблюдений пациенты поступали по неотложным показаниям с тяжелой степенью интоксикации, требовавшей срочного решения об уровне ампутации нижней конечности. У 9% пациентов сахарный диабет был выявлен впервые.

По форме СДС пациенты распределялись следующим образом: ишемическая — у 74 (41%) человек,

нейроишемическая — у 72 (40%), нейропатическая — у 34 (19%).

По возрасту, полу и степени тяжести сахарного диабета пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 1). Сопутствующие соматические заболевания присутствовали у всех больных.

В структуре первичных операций у пациентов основной группы в 90% случаев оперативные вмешательства локализовались в пределах стопы. Количество «высоких» (выше стопы) ампутаций выполнено у 12 (8,5%) пациентов основной группы против 43% в контрольной группе.

Учитывая мультидисциплинарный подход при диагностике и выборе тактики лечения, всем пациентам выполнялся комплекс общеклинических методов исследования, а также проводилась оценка течения раневого процесса, выявления neuropathии и (или) степени ишемии. Изучались глубина, распространенность деструктивных изменений в стопе и степень компенсации сахарного диабета.

Бактериологическое исследование отделяемого раны с определением чувствительности к антибиотикам велось всем поступившим больным. В процессе лечения исследовали количественный и качественный состав микрофлоры ран. Забор биоптата для бактериологического анализа осуществляли до и сразу после оперативного лечения (1-й сеанс ультразвуковой обработки), а также на 7-е (2-й сеанс ультразвуковой обработки) и 12-е (3-й сеанс ультразвуковой обработки) сутки от начала лечения. Цитологическому исследованию подвергались мазки-отпечатки раневых (язвенных) поверхностей у 54 больных по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942). Качественный анализ мазков-отпечатков заключался в определении фазы

Разработка стандартной тактики лечения, которую можно было бы применить к любому из многих вариантов гнойно-некротического заболевания стопы, сопряжена с определенными трудностями. В настоящее время в основе лечения этой группы больных лежит сберегательный принцип, то есть максимально возможное сохранение опорной функции стопы

раневого (язвенного) процесса по наличию клеточных элементов, микрофлоры, волокнистых структур и по их соотношению. Для электронно-микроскопического исследования использовали электронные микроскопы «JEM-100С» и «Hitachi» в трансмиссионном и сканирующем режиме.

Рентгенография стоп в двух проекциях проводилась 100% пациентов, независимо от формы СДС, с целью исключения хронического остеомиелита, патологического перелома и уточнения стадии при артропатии Шарко. Ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным картированием выполнялось в целях оценки формы доплеровской кривой, по которой определялся тип кровотока в исследуемом сосуде (магистральный, магистральный измененный, коллатеральный).

Всем пациентам проводилось определение парциального давления кислорода в тканях при поступлении в стационар для объективизации тяжести критической ишемии нижней конечности. Выполняли повторное исследование после операции через 4–5 и 15 суток, оценивая эффективность лечения. Определение напряжения кислорода в тканях повторно проводили перед закрытием раны, объективизируя показания для пластики дефекта кожи.

Спиральная компьютерная томографическая ангиография (СКТА) осуществлялась для получения

объемных изображений и высококачественных трехмерных (3D) реконструкций сосудов.

Контрастную магнитно-резонансную ангиографию (МРА) выполняли при наличии противопоказания к СКТА. Стенозы классифицировали по пятибалльной шкале, разработанной для других сосудистых областей и адаптированной для контрастной МРА артерий нижних конечностей: I — норма (отсутствие стеноза, уменьшение просвета 0–19%); II — гемодинамически незначимое поражение (стеноз 20–49%); III — гемодинамически значимое поражение (стеноз 50–74%); IV — критические стенозы; V — окклюзия.

Результаты и обсуждение. Разработка стандартной тактики лечения, которую можно было бы применить к любому из многих вариантов гнойно-некротического заболевания стопы, сопряжена с определенными трудностями. В настоящее время в основе лечения этой группы больных лежит сберегательный принцип, то есть максимально возможное сохранение опорной функции стопы. Хирургическая обработка раны, дополненная ультразвуковой кавитацией и озонированием, сокращает продолжительность фаз раневого процесса на 18±2 суток и позволяет снизить количество «высоких» ампутаций на 34%, а количество реампутаций — в 10 раз.

Учитывая, что в большинстве случаев просвет пораженных артерий имел неправильную форму, стенозы оценивали по соотношению площадей просвета сосуда в месте максимального сужения и на неизменном участке по реконструированным изображениям в аксиальной плоскости. Даже при наличии многоуровневых стенозов и окклюзий артерий МРА позволяет оценить состояние магистральных артерий нижних конечностей от бифуркации аорты до артерий стоп, а также оценить состояние мягких тканей и костных структур, и тем самым выбрать правильную тактику лечения пациентов данной группы. При наличии противопоказаний к магнитно-резонансной томографии (МРТ) выполняли КТ-ангиографию нижних конечностей.

Метод чрескожного определения насыщения тканей кислородом обладает высокой информативностью, неинвазивностью, позволяет оценить степень ишемии мягких тканей. Так, у больных с диагностированными гнойными осложнениями в области послеоперационной раны отмечено снижение к 4–5-му дню напряжения кислорода вокруг раны ниже 25–30 мм рт. ст. У пациентов, у которых данный показатель сохранялся на уровне 35 мм рт. ст. и выше, инфекционных осложнений не было и повторных операций не требовалось. Оксигенация тканей ниже 30–35 мм рт. ст. свидетельствует о выраженной ишемии и делает менее вероятным благоприятный прогноз самостоятельного заживления.

Наличие поражений костных структур определяет актуальность проведения обследования, направленного на верификацию остеомиелита. Для этого нами проведена МРТ стоп, которая позволила выявлять изменения плотности костного мозга уже на ранних этапах.

При нейропатической форме с наличием гнойно-некротического процесса в пределах стопы больному стремились выполнить радикальную хирургическую операцию с одномоментным закрытием послеоперационной раны. При невозможности осуществления одномоментной операции и появлении повторных некрозов больным выполнялись этапные хирургические обработки с использованием ультразвуковой кавитации и озонирования в целях подготовки раны к закрытию. Общая длительность лечения составила 18±5 суток.

Двенадцати (8,5%) пациентам с влажной гангреной всей стопы при наличии тяжелой степени интоксикации, в том числе сепсиса и (или) терминальной стадии хронической почечной недостаточности, была выполнена ампутация на уровне бедра или голени по срочным показаниям, 10 (7%) пациентам с влажной гангреной, ограниченной пальцами, — ампутация пальцев с интраоперационной ультразвуковой кавитацией, 8 (4%) пациентам — трансметатарзальная ампутация. После стабилизации состояния проводили сосудистую реконструкцию. Далее пациентам выполнялись повторные хирургические обработки с ультразвуковой кавитацией и озонированием до появления грануляций. Общая длительность лечения составила 44±10 суток.

Пациентам с диагностированной ишемической формой СДС с сухой гангреной пальцев или дистальной части стопы сначала выполнялись реваскуляризирующие операции на артериях нижних конечностей или терапия вазопростаном в дозе 60 мкг в сутки.

При выявлении гемодинамически значимой ишемии нижних конечностей эндоваскулярная реканализация с баллонной ангиопластикой была выполнена у 18 (47%) больных, из них со стентированием подвздошно-бедренного сегмента — у 3 (8%), открытые операции — у 14 (37%), из них бедренно-подколенное шунтирование — у 8 (21%), тромбэндартерэктомия — у 3 (8%), а также гибридные вмешательства с одномоментным выполнением открытого и эндоваскулярного этапа — у 6 (16%) больных. При успешном восстановлении магистрального кровотока до стопы хотя бы по одной из артерий голени выраженный подъем парциального давления кислорода в тканях происходит с 1-го по 3-й день и составляет в среднем 26 мм рт. ст. (при восстановлении проходимости по одной артерии голени). К 7-м и 15-м суткам значимого увеличения парциального давления не происходит.

Существенное влияние на измерение чрескожного напряжения кислорода оказывает характер и тяжесть инфекционного поражения, выраженность реперфузионного отека.

Вторым этапом на фоне компенсированной ишемии осуществлялась ампутация пальцев у 24 (19%) пациентов с одномоментным (88%) и этапным (12%) закрытием кожного дефекта или трансметатарзальная ампутация стопы, которая была выполнена у 10 (6%) пациентов. Длительность лечения составила 40±7 суток.

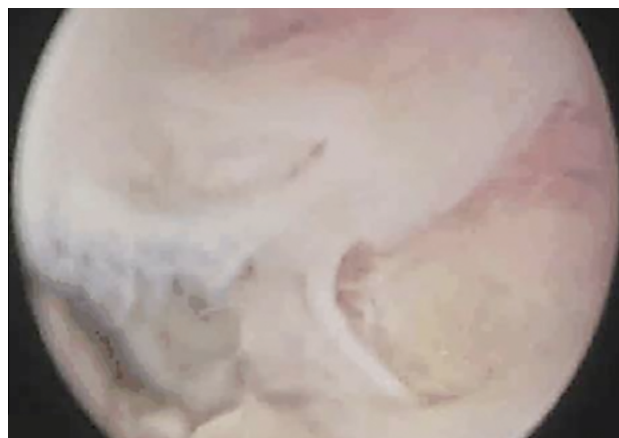
В рамках клинического исследования проведен анализ результатов лечения 10 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, у которых диагностирована глубокая флегмона подошвенной поверхности стопы. Вскрытие гнойного очага выполняли с учетом данных МРТ-исследования о распространении инфекционного процесса.

В проекции максимального скопления гнойно-некротических масс, в выявленных малососудистых зонах, которые были определены после выполнения ряда топографо-анатомических методов оценки ангиоархитектоники стопы, выполняли горизонтальный линейный разрез кожи длиной 1,5 см, затем по контрлатеральной боковой поверхности в малососудистой зоне накладывали контрапертуру. Количество разрезов варьировалось от 2 до 4 и зависело от данных о распространении гнойно-некротического процесса,

При успешном восстановлении магистрального кровотока до стопы хотя бы по одной из артерий голени выраженный подъем парциального давления кислорода в тканях происходит с 1-го по 3-й день и составляет в среднем 26 мм рт. ст. (при восстановлении проходимости по одной артерии голени)



А



В



С



D

Рис. 1. Хирургическая обработка ран под контролем эндовидеоскопической визуализации:

- А — установка артроскопа в раневой канал;
- В — мягкие ткани до хирургической обработки;
- С — УЗ-обработка ран;
- Д — эндовидеоскопическая визуализация после хирургической обработки

полученных в предоперационном исследовании, а в дальнейшем — по результатам эндовидеоскопической визуализации (рис. 1).

После выполнения малотравматичного доступа в малососудистой зоне в рану устанавливался артроскоп в канюле с одномоментной подачей 0,05% раствора хлоргексидина в проточно-промывном режиме. Проводилась ревизия полости, визуализировались анатомические структуры стопы. Особое внимание обращали на наличие затеков и участков некротизированных тканей.

Разработанный миниинвазивный метод предполагает сквозное проточно-промывное дренирование ран перфорированными ПХВ-дренажами. В зависимости от выраженности гнойно-некротического процесса

требовалось от одного до двух дренажей. Диаметр (от 0,5 до 0,8 см) дренажных трубок также зависел от выраженности гнойно-некротического процесса.

Проточно-промывное дренирование проводилось путем подключения с одной стороны ПХВ-дренажа (системы для переливания инфузионных растворов) и подачи 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата в объеме 800 мл. К противоположному концу дренажа подключалась емкость для сбора отделяемого.

У подавляющего большинства больных диабетом с гнойно-некротическими поражениями стопы выявлены полимикробные комплексы. Наиболее часто высевалась смешанная аэробно-анаэробная микрофлора. Аэробные грамположительные кокки были ведущими в «хронизации» инфекционного процесса в ране.

При использовании низкочастотного ультразвука (УЗК) выявлено снижение микробной обсемененности. Лечебные свойства УЗК связаны с его антибактериальными, противовоспалительными и спазмолитическими эффектами. Основным механизмом обеспечения бактерицидности УЗК считается кавитация.

Установлено, что низкочастотный УЗК механически разрушает девитализированные ткани, дезинтегрирует и инактивирует макромолекулы протеаз на поверхности язв и гнойных ран, разрушает клетки микроорганизмов, улучшает микроциркуляцию посредством вибрации тканей в зоне воздействия. Используемая мощность (частота кавитации составила 40–80 кГц) УЗК не оказывает разрушительного действия на здоровые ткани, селективно удаляя только патологически измененные, что актуально для лечения СДС в связи с крайне малым резервом собственных мягких тканей.

В развитии взаимоотношений между микро- и макроорганизмом в процессе возникновения гнойно-воспалительных заболеваний имеют значение бактериальные биопленки, формирующиеся на участках ран. Роль бактериальных биопленок в развитии такого хронического заболевания как гнойно-некротическое осложнение СДС в мировой литературе не обсуждалась.

Анализ электронограмм, полученных при биопсии тканей, позволил впервые выявить бактериальные биопленки — микробные сообщества, содержащие скопления бактериальных клеток, прикрепленные к плотной поверхности надкостницы. Выявлены содержащиеся в цитоплазме клеток скопления лизосом, свидетельствующие об аутолизе. После УЗК происходит разрушение биопленки, снижается количество лизосом, что говорит об уменьшении процессов аутолиза. Особая роль биопленок ассоциирована, вероятно, с развитием пролонгированного инфекционного процесса, часто переходящего в хроническое заболевание и являющегося причиной рецидива гнойно-некротических осложнений. По нашему мнению, ультразвуковая обработка является «золотым стандартом» в местном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы.

У 87 пациентов, которым выполнялось озонирование раневой поверхности стопы в различных режимах, применяли отечественный озонатор «Орион-СИ» (ОП1-М). Действие озона проявляется антибактериальным, стимулирующим и оксигенирующим действием. При прямом контакте с озоном бактерии и вирусы погибают из-за окислительной деструкции клеточных оболочек и распада ДНК и РНК, а также по причине разрушающего действия пероксидазы. Аэрацию пораженной конечности в пластиковом изоляторе проводили ежедневно озono-кислородной газовой смесью с концентрацией озона 40–80 мкг/мл. В зависимости от фазы воспаления раневого процесса изменялась концентрация и скорость подачи озона в воздушной смеси.

В фазе воспаления применяли воздушно-озоновую смесь с концентрацией озона 80 мкг/мл; при

Анализ электронограмм, полученных при биопсии тканей, позволил впервые выявить бактериальные биопленки — микробные сообщества, содержащие скопления бактериальных клеток, прикрепленные к плотной поверхности надкостницы. Выявлены содержащиеся в цитоплазме клеток скопления лизосом, свидетельствующие об аутолизе

появлении грануляций в ране концентрация озона в смеси уменьшалась до 40 мкг/мл. Экспозиция в обоих случаях составила 15 минут. Возможность применения чехлов разных размеров позволила обрабатывать разные по площади, глубине и форме раны.

Несмотря на 5-кратное увеличение общего количества операций в основной группе, послеоперационная летальность снизилась с 14,3 до 0,8%. Число повторных «высоких» ампутаций снизилось на порядок. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 26 и 44 дня в основной и контрольной группах соответственно.

Хирургические вмешательства по поводу гнойно-некротических осложнений СДС неизбежно приводят к появлению раневых дефектов тканей стопы. Вследствие этого возникают сложности при лечении пациентов, и особенно остро ощущается недостаток пластического материала, образующийся после радикальной хирургической обработки. Из 180 пациентов у 79 (44%) потребовалось закрытие дефекта кожи одним из видов пластики. Выбор метода кожной пластики зависит от общего состояния больного, локализации, глубины и формы раневого дефекта. Наилучшие результаты пластики свободным перфорированным трансплантатом были достигнуты при применении его для закрытия кожных дефектов на тыльной и подошвенной поверхности стоп. После трансметатарзальной ампутации для

Таблица 2. Характеристика ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы

Показатели	Группа	
	Основная	Контрольная
Срок стационарного лечения, сутки (M±m)	26±12	44±15
Срок эпителизации раны, месяцы (M±m)	4±1,2	6±1,5
Послеоперационная летальность, %	0,8%	14,3%*
Период ремиссии (до следующей операции), месяцы (M±m)	9±2,1	4±1,2*
Частота рецидива язв, %	2,7%	28%*
Частота реампутаций, %	0,6%	8%*
Количество сохраненных опороспособных стоп, %	92,7%	50%*

Примечание: *p<0,05

формирования культи стопы использовали специальное оригинальное устройство путем раннего и постепенного сближения краев раны до появления рубцовых изменений в мягких тканях. Постепенное натяжение мягких тканей в зоне раны, особенно кожи, предотвращает часто возникающие краевые некрозы в зоне наложения узловых швов. У 12,7% пациентов в послеоперационном периоде отмечены инфекционные осложнения. При этом частичное лизирование трансплантата раны превалировало после свободной аутодермопластики, что может быть объяснено большими по площади участками, а также вовлечением функциональных зон (суставы). Нагноение послеоперационной раны у пациентов, использовавших устройство, объясняется условиями наложения, а именно отсутствием четкой границы здоровых и патологических тканей, выраженного отека. Применение комбинированной пластики не привело к каким-либо осложнениям, однако немногочисленная группа пациентов не позволяет сделать окончательный вывод.

Изучали ближайшие и отдаленные результаты, сравнивая показатели в основной группе пациентов, лечившихся по разработанному алгоритму, и в контрольной группе, где пациенты получали общепринятую терапию (табл. 2).

Анализ распределения плантарного давления позволяет оценить биомеханические последствия ампутаций в пределах стопы, а также выявить на контралатеральной конечности изменения, которые могут вести к вторичным гнойно-некротическим осложнениям. При анализе распределения плантарного давления у больных, подвергшихся различным ампутациям в пределах стопы, следует обратить внимание на то, что существенное влияние на образование язв и гнойно-некротических осложнений имеют объем и локализация удаленного сегмента стопы.

Изучая качество жизни пациентов, мы установили, что 80% больных испытывают трудности с самообслуживанием, около 70% — с передвижением, а также в повседневной деятельности в целом. У 90% присутствовал болевой синдром различной степени тяжести. Однако физическая составляющая преобладала у пациентов с ишемической формой СДС.

Учитывая необходимость соблюдения преемственности продолжения лечения и реабилитации пациентов на амбулаторном этапе, мы выявили, что обращаемость к ортопеду составила только 10% от всех оперированных больных. Около 9% пациентов, оперированных в пределах стопы, применяли для коррекции деформаций стоп ортопедические стельки. Среди пациентов, которым выполнялись «высокие» ампутации, только один пациент использовал протез.

Таким образом, разработанные единые подходы в диагностике и лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС, которым в комплексном лечении проводились этапные некрэктомии с одномоментной ультразвуковой кавитацией гнойных ран и их озонирование, позволяют надежно уменьшить количество рецидивов язв с 28 до 2,7%, «высоких» ампутаций — на 34%, а количество реампутаций — в 10 раз.

Применение малоинвазивных хирургических технологий санации глубоких гнойных очагов стопы по сравнению с классическими принципами лечения гнойных ран позволяет достичь полноценного очищения ран, подготовки их к пластическому хирургическому вмешательству и увеличения количества функциональной опороспособной нижней конечности на 42,7%. Согласно полученным данным, saniрующие операции после реваскуляризации хотя бы одной артерии оптимально выполнять не ранее чем на 3–4-е сутки, что позволяет повысить их эффективность и снизить количество повторных хирургических вмешательств.

Подход к ведению больных с СДС на всех этапах лечения и реабилитации должен быть междисциплинарным и объединять следующих специалистов: эндокринолога, ортопеда, хирурга, психолога, подготовленный средний медицинский персонал

Выводы. Подход к ведению больных с СДС на всех этапах лечения и реабилитации должен быть междисциплинарным и объединять следующих специалистов: эндокринолога, ортопеда, хирурга, психолога, подготовленный средний медицинский персонал.

На основании проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. Раневому процессу при СДС свойственно наличие поливалентного микробного пейзажа и наличие биопленок с локализацией на надкостнице, снижающих эффективность лечения и приводящих к рецидиву деструктивного процесса в стопе.
2. Хирургическая обработка раны, дополненная ультразвуковой кавитацией и озонированием, сокращает продолжительность фаз раневого процесса на 18 ± 2 суток и позволяет снизить количество «высоких» ампутаций на 34%, а количество реампутаций — в 10 раз.
3. Предложенный алгоритм диагностики и выбора хирургического лечения различных форм СДС позволил снизить риск дальнейшего прогрессирования гангренозных изменений на стопе и сохранить опороспособную и функциональную конечность.

Литература / References

1. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете / Под ред. Бреговского В.Б., Зайцева А.А., Залевской А.Г., Карпова О.И. — СПб.: ДИЛЯ, 2004. 272 с. [Bregovskiy VB, Zaytsev AA, Zalevskaya AG, Karpov OI, editors. Porazheniya nizhnikh konechnostey pri sakharnom diabete. Saint-Petersburg: DILYA; 2004. 272 p. (In Russ)].
2. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. 175 с. [Dedov II, Udovichenko OV, Galstyan GR. Diabeticheskaya stopa. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. 175 p. (In Russ)].

3. Andersen CA. Diabetic limb preservation: defining terms and goals. *J Foot Ankle Surg.* 2010 Jan–Feb; 49(1):106–7. doi: 10.1053/j.jfas.2009.08.007.
4. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы. — М.: Медпрактика-М, 2009. 188 с. [Grekova NM, Bordunovskiy VN. Surgery of diabetic foot. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 188 p. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.books-up.ru/ru/book/hirurgiya-diabeticheskoy-stopy-3676306/>.
5. Рисман Б.В., Зубарев П.Н., Ивануса С.Я. Лечение осложнений синдрома диабетической стопы: учебное пособие для курсантов факультетов подготовки врачей, слушателей факультетов руководящего медицинского состава, дополнительного профессионального образования и ординатуры. — СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2019. 61 с. [Risman BV, Zubarev PN, Ivanusa SYa. Lechenie oslozhneniy sindroma diabeticheskoy stopy: uchebnoe posobie dlya kursantov fakultetov podgotovki vrachey, slushateley fakultetov rukovodyashchego meditsinskogo sostava, dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya i ordinatury. Saint-Petersburg: Military medical academy of S.M. Kirov; 2019. 61 p. (In Russ)].
6. Loreda RA, Garcia G, Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2007; 24(3):397–424. doi: 10.1016/j.cpm.2007.03.010.
7. Международная рабочая группа по диабетической стопе. Международное соглашение по диабетической стопе. — М.: Берез, 2000. 96 с. [International Work Group on Diabetic Foot. International agreement on diabetic foot. Moscow: Bereg; 2000. 96 p. (In Russ)].
8. Moini M, Rasouli MR, Heidari P, et al. Role of early surgical revascularization in the management of refractory diabetic foot ulcers in patients without overt ischemic limbs. *Foot Ankle Surg.* 2010 Mar; 16(1):50. doi: 10.1016/j.fas.2009.04.008.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ивануса Сергей Ярославович — д. м. н., профессор, начальник кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Sergey Ya. Ivanusa** — MD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Рисман Борис Вениаминович — д. м. н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Boris V. Risman** — MD, DSc, Associate Professor of the Department of General Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Янишевский Андрей Викторович — к. м. н., старший ординатор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Andrey V. Yanishevsky** — MD, PhD, Senior resident of the Department of General Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Шалхметов Рауан Эржанович — адъюнкт кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Rauan E. Shayakhmetov** — Associate Professor of the Department of General Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Матвеев Игорь Сергеевич — врач-ординатор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия — **ответственный за контакты** / **Igor S. Matveev** — resident doctor of the Department of General Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia — **responsible for contacts**, igor.s.matveev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5547-0013, eLibrary SPIN: 1219-7594, ResearcherID: AAW-1047-2021

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 03.08.2021

Распространенность трикуспидальной регургитации среди пациентов многопрофильного стационара

Tricuspid regurgitation prevalence in general hospital patients

УДК 616.126.32

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-30-34

Чернов М.Ю., Пестовская О.Р., Кранин Д.Л., Спесивцева О.А., Шаронова С.П., Савина Л.Н., Осминина А.Ю., Варочкин К.А., Мареева Е.В., Бордюгова О.В.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. Трикуспидальная регургитация (ТР) встречается часто и в большинстве случаев не влияет на продолжительность жизни, но гемодинамически значимые формы ТР ухудшают прогноз и требуют хирургической коррекции. Необходимо изучение распространенности таких форм ТР в популяции и среди различных групп пациентов.

Целью данной работы была оценка распространенности ТР и частоты встречаемости ее умеренных и более тяжелых форм среди пациентов крупного многопрофильного стационара.

Проанализированы результаты трансторакальных эхокардиографий (ТТЭхоКГ), выполненных 50 647 пациентам, находившимся на обследовании и лечении в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России в период с 1 января 2004 года по 30 октября 2019 года.

В результате выполненных ТТЭхоКГ 50 647 пациентам (средний возраст $54,23 \pm 17,95$ лет, медиана возраста 56 лет) трикуспидальная регургитация той или иной степени выраженности была обнаружена у 44 854 (88,56%) больных (средний возраст $55,79 \pm 17,47$ лет, медиана возраста 57 лет). Среди 37 477 мужчин (средний возраст $53,96 \pm 18,29$ лет, медиана возраста 55 лет) ТР была выявлена у 33 253 (88,73%) человек (средний возраст $55,49 \pm 17,83$ лет, медиана 57 лет), среди 13 170 женщин (средний возраст $55,03 \pm 16,94$ лет, медиана возраста 56 лет) — у 11 601 (88,09%) человека (средний возраст $56,64 \pm 16,38$ лет, медиана 58 лет). Умеренная и более выраженная ТР выявлена у 5735 (11,32%) пациентов (средний возраст $68,11 \pm 14,42$ лет, медиана 71 год), из них у 4104 (10,85%) мужчин (средний возраст $69,03 \pm 14,24$ лет, медиана 71 год) и у 1631 (12,38%) женщины (средний возраст $65,83 \pm 14,63$ лет, медиана 68 лет). У 44 912 (88,67%) пациентов ТР выявить не удалось, либо она была незначительной (средний возраст $52,47 \pm 17,58$ лет, медиана 53 года) и не оказывала существенного влияния на гемодинамику. Среди мужчин таких пациентов было 33 373 (89,05%) человека (средний возраст $52,11 \pm 17,87$ лет, медиана 53 года), среди женщин — 11 539 (87,62%) человек (средний возраст $53,51 \pm 16,69$ лет, медиана 55 лет).

Таким образом, у пациентов крупного многопрофильного стационара, по данным эхокардиографии, распространенность ТР превышала 88%. Умеренная

либо более тяжелая ТР обнаружена в 11,3% случаев. Средний возраст пациентов с такой ТР был выше, чем у пациентов группы с незначительной ТР либо без нее. Среди женщин умеренная либо более тяжелая ТР выявлялась в более молодом возрасте и несколько чаще, чем у мужчин.

Ключевые слова: эхокардиография, трикуспидальный клапан, трикуспидальная регургитация, недостаточность трикуспидального клапана.

Chernov M.Yu., Pestovskaya O.R., Kranin D.L., Spesivtseva O.A., Sharonova S.P., Savina L.N., Osminina A.Yu., Varochkin K.A., Mareeva E.V., Bordyugova O.V.

*Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

Abstract. Tricuspid regurgitation (TR) is a widespread valvular heart disease. Most times life expectancy doesn't depend on trace to mild degrees of TR. Tricuspid valve surgery is probably recommended for patients with moderate to severe TR because of their poor long-term outcomes. It is necessary to study TR in different patients. The aim of this work was to study the incidence of TR in general hospital and to investigate moderate to severe TR incidence rate. We analyzed 50.647 transthoracic echocardiograms (TTE) done in Federal State Governmental Establishment «Burdenko Main Military Clinical Hospital» of Russian Federation Defense Ministry in 2004–2019. The median age of patients was 56 years (age 54.23±17.95 years). We discovered 44.854 cases of TR. Moderate to severe TR was detected in 5.735 (11.3%) patients (age 68.11±14.42 years, M=71 years). In general hospitals TR can be found in 88% of patients. Patients with moderate to severe TR are older patients with progressive TR. Male patient with severe TR is often older than a female patient.

Keywords: echocardiography, tricuspid valve, tricuspid regurgitation, tricuspid valve insufficiency.

Введение. Несмотря на то, что трикуспидальная регургитация (ТР) часто выявляется при эхокардиографическом исследовании, до последнего времени она не привлекала должного внимания кардиологов и кардиохирургов. Возможно, это обусловлено тем, что даже выраженная ТР часто остается бессимптомной в течение длительного времени и диагноз ставится уже на поздней стадии правожелудочковой недостаточности (ПЖН). Тяжелая недостаточность трикуспидального клапана (ТК) — фактор плохого прогноза [1–4]. Умеренная и более выраженная изолированная ТР приводит к значительной смертности с пятилетней выживаемостью в 51,7% и десятилетней выживаемостью в 30,5% случаев [5]. Хирургическое лечение увеличивает продолжительность жизни пациентов [6], но лишь незначительное количество больных с тяжелой ТР подвергается хирургическому лечению из-за частого высокого хирургического риска, особенно у пожилых пациентов с ПЖН [7]. Поэтому важно знать распространенность ТР и частоту встречаемости ее форм, влияющих на гемодинамику и ухудшающих прогноз, как в общей популяции, так и в отдельных группах пациентов.

Цель работы. Оценить распространенность ТР, частоту встречаемости ее умеренных и более тяжелых форм среди пациентов крупного многопрофильного стационара.

Материал и методы. Проанализированы результаты трансторакальных эхокардиографий (ТТЭхоКГ), выполненных 50 647 пациентам, из них было 37 477 (74%) мужчин и 13 170 (26%) женщин, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России в период с 1 января 2004 года по 30 октября 2019 года. Анализ проводился с использованием информации, накопленной в базе данных TTE Browser, разработанной в центре функционально-диагностических исследований госпиталя. Если пациенту было выполнено несколько ТТЭхоКГ, то в исследование включалась первая по времени ЭхоКГ. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппаратах Vivid 3, Vivid 4, Vivid 5, Vivid E95 (General Electric); Acuson Sequoia 512, Acuson Cypress (Siemens); Artida SSH-880CV (Toshiba). Проведение ТТЭхоКГ и оценка тяжести ТР осуществлялись в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography), Рабочей группы по эхокардиографии Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography), Европейской эхокардиографической ассоциации (European Association of Echocardiography), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging), актуальных на момент выполнения ис-

Хирургическое лечение увеличивает продолжительность жизни пациентов, но лишь незначительное количество больных с тяжелой ТР подвергается хирургическому лечению из-за частого высокого хирургического риска, особенно у пожилых пациентов с ПЖН. Поэтому важно знать распространенность ТР и частоту встречаемости ее форм

следования [8–10]. По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия и тяжести трикуспидальной регургитации.

Результаты и обсуждение. При выполнении ТТЭхоКГ 50 647 пациентам (средний возраст 54,23±17,95 лет, медиана возраста 56 лет) ТР той или иной степени выраженности была обнаружена у 44 854 (88,56%) больных (средний возраст 55,79±17,47 лет, медиана возраста 57 лет). Среди 37 477 мужчин (средний возраст 53,96±18,29 лет, медиана возраста 55 лет) ТР была выявлена у 33 253 (88,73%) человек (средний возраст 55,49±17,83 лет, медиана 57 лет), среди 13 170 женщин (средний возраст 55,03±16,94 лет, медиана возраста 56 лет) — у 11 601 (88,09%) человека (средний возраст 56,64±16,38 лет, медиана 58 лет).

У 44 912 (88,67%) пациентов ТР выявить не удалось либо она была незначительной (средний возраст 52,47±17,58 лет, медиана 53 года) и не оказывала существенного влияния на гемодинамику. Среди мужчин таких пациентов было 33 373 (89,05%) человека (средний возраст 52,11±17,87 лет, медиана 53 года), среди женщин — 11 539 (87,62%) человек (средний возраст 53,51±16,69 лет, медиана 55 лет).

Умеренная и более выраженная ТР, влияющая на гемодинамику, была диагностирована у 5735 (11,32%) пациентов (средний возраст 68,11±14,42 лет, медиана возраста 71 год). Частота выявления умеренной и более выраженной ТР у мужчин (4104 человека) составила 10,85%

(средний возраст 69,03±14,24 лет, медиана возраста 71 год), у женщин (1631 человек) — 12,38% (средний возраст 65,83±14,63 лет, медиана возраста 68 лет). Средний возраст у женщин был меньше, чем у мужчин (p<0,001).

Пациенты с умеренной и более тяжелой ТР были старше, чем те, у кого ТР не удалось выявить или она была незначительной, как среди мужчин, так и среди женщин (p<0,001).

Полученные нами данные подобны результатам других немногочисленных исследований, изучавших распространенность ТР. По данным Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), ТР регистрировалась при ЭхоКГ у 82% мужчин и 85,7% женщин [11]. Группа исследователей из США в 2004 году сообщила о выявлении ТР у 88,5% пациентов Системы здравоохранения ветеранов Пало-Альто (Veteran Affairs Palo Alto Health Care System), большинство из которых составляли мужчины (98%), средний возраст 66,5±12,8 года [12]. Чаще всего при ТТЭхоКГ обнаруживается следовая или незначительная ТР, которая нередко встречается при структурно нормальном клапане у здоровых людей [10]. Подобная ТР, не оказывающая существенного влияния на гемодинамику, может рассматриваться как физиологическая [13]. Более выраженная ТР может рассматриваться как недостаточность ТК. Чаще всего недостаточность правого предсердно-желудочкового клапана является функциональной (вторичной) и развивается при интактных створках из-за расширения фиброзного кольца или феномена, называемого tethering, — ограничение движения створки вследствие ремоделирования правого желудочка (ПЖ), вызывающего смещение папиллярных мышц, что не позволяет створкам достаточно сместиться в систолу, чтобы полностью прикрыть отверстие ТК.

Функциональная ТР обычно связана с расширением и (или) дисфункцией ПЖ, легочной гипертензией, фибрилляцией предсердий. Гораздо реже при ТР страдают сами створки и другие элементы аппарата клапана. В этом случае ТР обозначается как первичная (органическая) и может наблюдаться при инфекционном эндокардите, карциноидном синдроме, пролапсе створок при миксоматозной дегенерации, ревматизме, травме сердца и т. п.

Умеренная и более выраженная ТР, как полагает ряд исследователей, оказывает влияние на гемодинамику и может быть связана с плохим прогнозом и увеличением смертности независимо от причин ее возникновения [10, 12, 14]. В 2004 году J. Nath и коллеги выявили умеренную и более тяжелую ТР у 15,6% обследованных пациентов [12], а в 2020 году E. Chorin с коллегами обнаружили ее у 12,1% пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в Tel Aviv Medical Center (Израиль) [14]. Среди наших пациентов отмечалась идентичная распространен-

У пациентов крупного многопрофильного стационара, по данным ЭхоКГ, распространенность ТР превышает 88% и подобна той, которая наблюдается в общей популяции. Умеренная и более тяжелая трикуспидальная регургитация встречается приблизительно в 11% случаев. Среди женщин она выявляется в более молодом возрасте и несколько чаще, чем у мужчин. Средний возраст пациентов группы с гемодинамически значимыми формами ТР выше, чем у пациентов группы с незначительной трикуспидальной регургитацией либо без нее

ность умеренной и более выраженной трикуспидальной регургитации.

Заключение. У пациентов крупного многопрофильного стационара, по данным ЭхоКГ, распространенность ТР превышает 88% и подобна той, которая наблюдается в общей популяции. Умеренная и более тяжелая ТР встречается приблизительно в 11% случаев. Среди женщин она выявляется в более молодом возрасте и несколько чаще, чем у мужчин. Средний возраст пациентов группы с гемодинамически значимыми формами ТР выше, чем у пациентов группы с незначительной ТР либо без нее.

Таким образом, результаты этой работы могут помочь в будущем при планировании объемов кардиохирургических вмешательств, направленных на коррекцию дисфункции ТК и в целях увеличения продолжительности жизни пациентов.

Литература / References

- Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec; 7(12):1185–94. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.018.
- Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, et al. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar; 12(3):491–499. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.027.
- Bohbot Y, Chadha G, Delabre J, et al. Characteristics and prognosis of patients with significant tricuspid regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Oct; 112(10):604–614. doi: 10.1016/j.acvd.2019.06.011.
- Peugnet F, Bohbot Y, Chadha G, et al. Improvement of the Prognosis Assessment of Severe Tricuspid Regurgitation by the Use of a Five-Grade Classification of Severity. *Am J Cardiol*. 2020 Oct 1; 132:119–125. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.044.
- Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar; 12(3):433–442. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.014.
- Богачев-Прокофьев А.В., Овчаров М.А., Ленько Е.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности нехирургического ведения и пластики трикуспидального клапана у пациентов с сопутствующей умеренной недостаточностью трикуспидального клапана при хирургическом лечении пороков клапана левых отделов сердца: метаанализ. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11(2):4–14. [Bogachev-Prokophiev AV, Ovcharov MA, Lenko EV, et al. Comparison of efficiency and safety of tricuspid annuloplasty and conservative approach in patients with mild or moderate tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: metaanalysis. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018; 11(2):4–14 (in Russ)]. doi: 10.17116/kardio20181124-14.
- Antunes MJ, Rodriguez-Palomares J, Prendergast B, et al. ESC Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Dec 1; 52(6):1022–1030. doi: 10.1093/ejcts/ezx279.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul; 16(7):777–802. doi: 10.1016/S0894-7317(03)00335-3.
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010 May; 11(4):307–32. doi: 10.1093/ejecho-card/jeq031.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Non-invasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr; 30(4):303–371. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007.
- Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15; 83(6):897–902. Erratum in: *Am J Cardiol*. 1999 Nov 1; 84(9):1143. PMID: 10190406.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4; 43(3):405–9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.036.
- Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. 576 p.
- Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb 1; 21(2):157–165. doi: 10.1093/ehjci/jez216.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Чернов Михаил Юрьевич — врач отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Mikhail Yu. Chernov** — doctor of the Department of ultrasound diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, much@mail.ru**, ORCID ID: 0000-0001-8291-3441, eLibrary SPIN: 7171-1113

Пестовская Ольга Юрьковна — к. м. н., начальник центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Olga R. Pestovskaya** — MD, PhD, Head of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Кранин Дмитрий Леонидович — д. м. н., начальник центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Dmitry L. Kranin** — MD, DSc, Head of the Center for Cardiovascular Surgery, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Спесивцева Ольга Александровна — заведующая лабораторией отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Olga A. Spesivtseva** — Head of the laboratory of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Шаронова Светлана Петровна — заведующая отделением ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Svetlana P. Sharonova** — Head of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Савина Лариса Николаевна — врач отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Larisa N. Savina** — doctor of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Осминина Анжела Юрьевна — заведующая лабораторией отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Angela Yu. Osmalina** — Head of the laboratory of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Варочкин Константин Анатольевич — ординатор центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Konstantin A. Varochkin** — resident of the Center for Cardiovascular Surgery, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Марева Екатерина Викторовна — заведующая лабораторией отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Ekaterina V. Mareva** — Head of the laboratory of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Бордюгова Ольга Валерьевна — врач отделения ультразвуковой диагностики (сердечно-сосудистой системы) центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Olga V. Boryugova** — doctor of the Department of Ultrasound Diagnostics (cardiovascular system) of the Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 02.04.2021

Значение моноцитоза в рациональном выборе эмпирической антибактериальной терапии при среднетяжелых формах COVID-19

Monocytosis in rational empirical antibacterial therapy in moderate forms of COVID-19

УДК 616-08-035

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-35-40

Ковалев А.В.¹, Шперлинг М.И.¹, Поляков А.С.¹, Носков Я.А.¹, Власов А.А.², Морозов А.Д.¹, Мерзляков В.С.¹

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

² ФГБУ «33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Минобороны России, Саратовская обл., Вольск, Россия

Резюме. Микробиологически подтвержденная бактериальная коинфекция встречается у 1,2–7% госпитализированных пациентов с COVID-19. Продолжается исследование рациональных подходов к эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) пневмонии, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Терапия глюкокортикоидами (ГКС) — основной метод патогенетического лечения среднетяжелых форм COVID-19 — способна приводить к развитию нейтрофильного лейкоцитоза. Критерием дифференциальной диагностики лейкоцитоза может выступить исследование количества моноцитов периферической крови. Определение значимости оценки количества моноцитов может послужить дополнительным критерием назначения эмпирической АБТ при лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

Цель работы — изучение характера глюкокортикоид-индуцированного лейкоцитоза у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19. В исследование было включено 86 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (коды МКБ: U07.1, U07.2) среднетяжелого течения.

Пациентов разделили на две группы. Группу сравнения составили 40 больных, которым после появления лейкоцитоза на фоне терапии ГКС была назначена АБТ. Группу контроля составили 46 человек, которым после появления лейкоцитоза на фоне терапии ГКС и до конца нахождения в стационаре АБТ не назначалась.

Проводили сравнение показателей клинического анализа крови (абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($\times 10^9 / \text{л}$)) на 3-й, 6-й и 9-й дни от начала терапии ГКС. В результате на 3-й день в обеих группах наблюдался как нейтрофильный лейкоцитоз ($> 9,0 \times 10^9 / \text{л}$), так и абсолютный моноцитоз ($> 0,8 \times 10^9 / \text{л}$). Отмечалось статистически значимое снижение абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов к 6-му и 9-му дням по сравнению с 3-м днем от начала терапии ГКС. При сравнении показателей крови между группами установлено отсутствие статистически значимой разницы по количеству клеток на 3-й, 6-й и 9-й дни терапии ГКС ($p > 0,05$). Глюкокортикоид-индуцированный лейкоцитоз ассоциирован с абсолютным моноцитозом.

Назначение АБТ в ответ на возникновение лейкоцитоза в данном исследовании не оказывало влияния на изменение уровня лейкоцитов. В то же время вероятным фактором снижения этих показателей являлось уменьшение суточной дозировки ГКС.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, клинический анализ крови, гематологическое исследование, моноцитоз, глюкокортикоиды, антибактериальная терапия.

Kovalev A.V.¹, Shperling M.I.¹, Polyakov A.S.¹, Noskov Ya.A.¹, Vlasov A.A.², Morozov A.D.¹, Merzlyakov V.S.¹

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

² 33rd Central Research and Development Institute, Saratov Region, Volsk, Russia

Abstract. Microbiologically confirmed bacterial co-infection occurs in 1.2%–7% of hospitalized patients with COVID-19. The study of rational approaches to empirical antibacterial therapy (ABT) of SARS-CoV-2 virus-induced pneumonia continues. Glucocorticoid (GCS) therapy, the main method for pathogenetic treatment of moderate forms of COVID-19, can lead to the development of neutrophilic leukocytosis. The criterion for the differential diagnosis of leukocytosis could be determining the quantity of peripheral blood monocytes. Assessing the significance of identifying the monocyte quantity can serve as an additional criterion for assigning empirical ABT in the treatment of pneumonia caused by the new coronavirus infection. The aim of the study was to identify the characteristics of glucocorticoid-induced leukocytosis in patients with moderate COVID-19. The study included 86 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 (ICD codes: U07.1, U07.2) of moderate severity. The patients were divided into 2 groups. The comparison group consisted of 40 patients who were prescribed ABT after the manifestation of leukocytosis on the background of glucocorticoid therapy. The control group included 46 people who were not prescribed ABT after the manifestation of leukocytosis on the background of glucocorticoid therapy and until the end of their stay in the hospital. We compared the parameters of the clinical blood tests (the absolute number of white blood cells, neutrophils and monocytes ($\times 10^9/L$)) on days 3, 6 and 9 from the start of GCS therapy. As a result, on the 3rd day, both groups had neutrophilic leukocytosis ($>9.0 \times 10^9/L$) and absolute monocytosis ($>0.8 \times 10^9/L$). There was a statistically significant decrease in the absolute number of white blood cells, neutrophils and monocytes by days 6 and 9, compared with day 3 from the start of glucocorticoid therapy. When comparing blood parameters between the groups, there

was no statistically significant difference in the number of cells on the 3rd, 6th and 9th day of GCS therapy ($p > 0.05$). Glucocorticoid-induced leukocytosis is associated with absolute monocytosis. The administration of ABT in response to the occurrence of leukocytosis in this study did not affect the change in the level of white blood cells. At the same time, a likely factor in reducing these indicators was a decrease in the daily dosage of corticosteroids.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, clinical blood test, hematological examination, monocytosis, glucocorticoids, antibacterial therapy.

Введение. В настоящее время остается нерешенной проблема рационального подхода к терапии бактериальных осложнений пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Согласно данным ряда авторов, микробиологически подтвержденная бактериальная коинфекция встречается у 1,2–7% госпитализированных пациентов с COVID-19, при этом эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) назначается в 50–90% случаев [1–3]. Мировое научное сообщество продолжает исследование рациональных подходов к эмпирической АБТ пневмонии, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Так, рекомендации Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health) Департамента здравоохранения США признают дефицит исследований, направленных на рационализацию подходов к АБТ при COVID-19, при этом предлагается как рутинный подход к назначению АБТ всем пациентам с умеренной или тяжелой гипоксемией, так и избирательный, где признаками бактериальной коинфекции выступают доленое поражение при рентгенографии легких, лейкоцитоз, повышение уровня лактата сыворотки крови, микробиологические исследования, шоковое состояние [4]. С другой стороны, отечественные клинические рекомендации предлагают назначение эмпирической АБТ при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/l$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов (ГКС)), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%, появление гнойной мокроты [5, 6]. ГКС-терапия — основной метод патогенетического лечения среднетяжелых форм COVID-19 — может приводить к развитию нейтрофильного лейкоцитоза [7], вместе с тем исследование уровня прокальцитонина при COVID-19 показывает низкую чувствительность [8]. Ввиду вышеперечисленных фактов требуется разработка дополнительных критериев, позволяющих дифференцировать нейтрофильный лейкоцитоз бактериального генеза от ГКС-индуцированного. Таким критерием может выступить исследование количества моноцитов периферической крови. Развитие синдрома

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатели	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=46)	p
Возраст, лет	61,5±13,6	60,6±11,1	0,77
Пол муж., n/%	17/42,5%	22/47,8%	0,62
Пол жен., n/%	23/57,5%	24/52,2%	
Артериальная гипертензия, n/%	24/60%	25/54,3%	0,59
Сахарный диабет, n/%	11/27,5%	15/32,6%	0,61
СРБ, мг/л	79,8±31,9	69,5±42,79	0,08

активации макрофагов при коронавирусной пневмонии говорит об усилении активности циркулирующих моноцитов, в то же время имеются данные о влиянии ГКС на количество моноцитов в периферической крови [9]. Определение значимости оценки количества моноцитов может послужить дополнительным критерием назначения эмпирической АБТ во время лечения коронавирусной пневмонии.

Цель исследования. Изучить характер глюкокортикоид-индуцированного лейкоцитоза у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19.

Материал и методы. На базе временного инфекционного госпиталя в Московской области (парк «Патриот») с ноября 2020 года по январь 2021 года проводилось исследование, в которое были включены 86 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (коды МКБ: U07.1, U07.2) среднетяжелого течения. Критерии включения пациентов: среднетяжелое течение (балл по шкале NEWS 5–7, процент поражения легких по данным компьютерной томографии до 50%, исходный уровень С-реактивного белка (СРБ) при поступлении от 30 мг/л), возраст до 85 лет, отсутствие приема системных ГКС на амбулаторном этапе, день заболевания при поступлении — 8–12-й, лейкоцитоз на 3-й день терапии системными ГКС: дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут внутривенно 3 дня с последующим постепенным снижением суточной дозировки на 4 мг/сут или 30 мг/сут соответственно в течение 4 дней.

Пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 (сравнения) вошли 40 больных, которым после появления лейкоцитоза была назначена АБТ. В группу 2 (контроля) вошли 46 человек, которым после появления лейкоцитоза и до конца нахождения в стационаре не была назначена АБТ. Критерии исключения пациентов: ухудшение степени тяжести заболевания, потребовавшее эскалации дозы ГКС или применения антицитотоксической терапии; АБТ до 3-го дня от начала приема ГКС; наличие внегочных источников бактериальной инфекции. Проводили сравнение показателей клинического анализа крови (абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$)) на 3-й, 6-й и 9-й дни от начала терапии

На базе временного инфекционного госпиталя в Московской области (парк «Патриот») с ноября 2020 года по январь 2021 года проводилось исследование, в которое были включены 86 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (коды МКБ: U07.1, U07.2) среднетяжелого течения

ГКС. Лабораторные исследования выполнялись на автоматических гематологических анализаторах ABX Yumizen H 500 (Франция) с разделением лейкоцитов на 5 популяций.

Для статистической обработки были использованы пакеты программного обеспечения Statistica 12, Microsoft Office Excel 2016, Past 3, IBM SPSS Statistics 26. Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленного на основании расчета W-критерия Шапиро–Уилка, представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (σ), в противном случае — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Межгрупповые различия количественных переменных при нормальном распределении определяли с помощью T-критерия Стьюдента после проверки равенства дисперсий (тест Левена). При ненормальном распределении количественных данных отличия

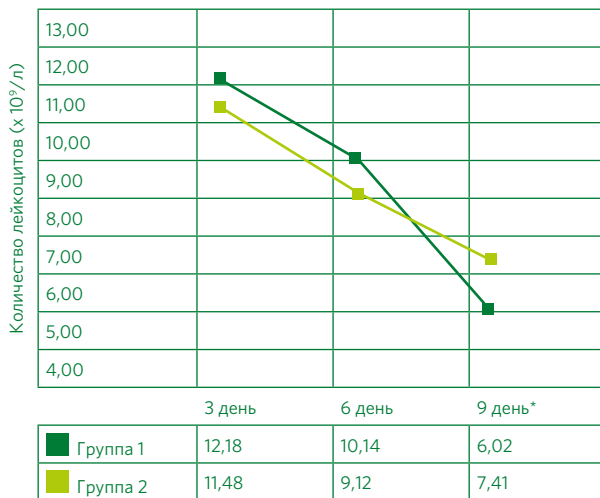


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов в исследовательских группах от момента появления лейкоцитоза на 3-й день терапии ГКС и до ее окончания. * $p < 0,05$. Внутригрупповые различия статистически значимы (критерий Фридмана: 58,4, $p < 0,001$ и 61,2, $p < 0,001$ для групп 1 и 2 соответственно)

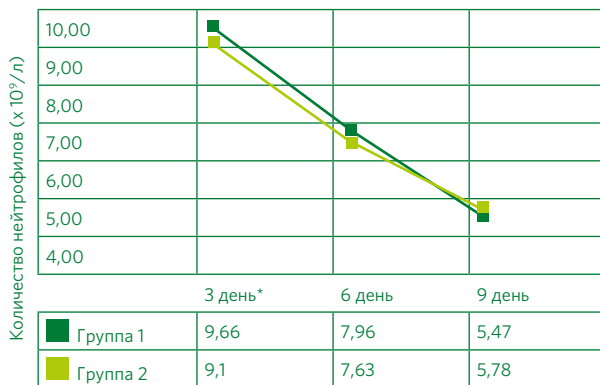


Рис. 2. Динамика количества нейтрофилов в исследовательских группах от момента появления лейкоцитоза на 3-й день терапии ГКС и до ее окончания. * $p < 0,05$. Внутригрупповые различия статистически значимы (критерий Фридмана: 54,5, $p < 0,001$ и 62,7, $p < 0,001$ для групп 1 и 2 соответственно)

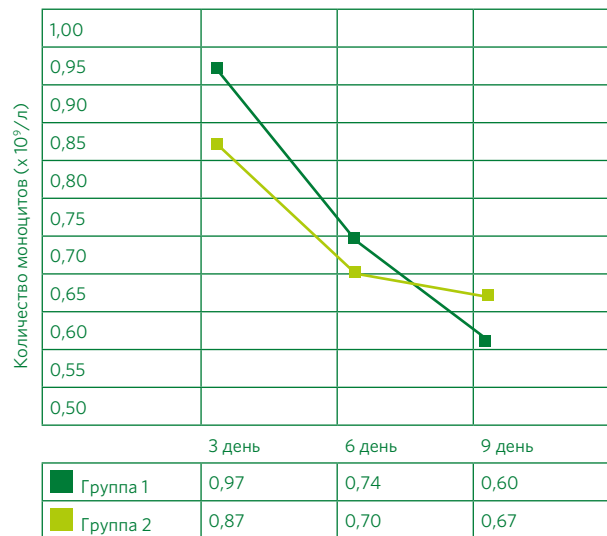


Рис. 3. Динамика количества моноцитов в исследовательских группах от момента появления лейкоцитоза на 3-й день терапии ГКС и до ее окончания. Внутригрупповые различия статистически значимы (критерий Фридмана: 51,4, $p < 0,001$ и 32,1, $p < 0,001$ для групп 1 и 2 соответственно)

определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, внутригрупповые — с помощью T-критерия Уилкоксона. Для определения различий между категориальными переменными (пол, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии) использовали критерий хи-квадрат (критерий Пирсона). Множественные внутригрупповые сравнения проводили с помощью критерия Фридмана. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследуемые группы не различались по возрастному и половому составу, отсутствующим заболеваниям (табл. 1).

В первой точке исследования (3-й день ГКС-терапии) в обеих группах наблюдался как нейтрофильный лейкоцитоз ($> 9,0 \times 10^9 / л$), так и абсолютный моноцитоз ($> 0,8 \times 10^9 / л$), а также наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов к 6-му и 9-му дням по сравнению с 3-м днем от начала терапии ГКС. Следует отметить, что данное снижение показателей было ассоциировано со снижением суточной дозы ГКС в обеих группах пациентов. Так, на 3-й день терапии ГКС (1 точка) суточная доза составляла 20 мг дексаметазона в сутки (или 150 мг преднизолона в сутки), после чего к 6-му дню (2 точка) дозировка постепенно снижалась (8 мг дексаметазона или 60 мг преднизолона) и была полностью отменена на 7-й день у всех пациентов (рис. 1–3).

Таблица 2. Сравнение показателей клинического анализа крови пациентов 1 и 2 группы на 3-й, 6-й и 9-й дни ГКС-терапии

Показатель	Me (Q25; Q75)		p	Me (Q25; Q75)		p	Me (Q25; Q75)		p
	(3 сутки)			(6 сутки)			(9 сутки)		
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,18 (11,25; 14,29)	11,48 (10,34; 12,33)	0,07	10,14 (8,79; 11,94)	9,12 (8,08; 11,01)	0,09	6,02 (4,58; 8,65)	7,41 (6,11; 8,78)	0,015*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	9,66 (8,82; 11,90)	9,1 (8,14; 10,09)	0,04*	7,96 (6,07; 8,87)	7,63 (6,54; 9,12)	0,65	5,47 (3,61; 6,72)	5,78 (4,87; 6,23)	0,46
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,97 (0,86; 1,03)	0,87 (0,81; 1,09)	0,35	0,74 (0,60; 0,81)	0,70 (0,55; 0,81)	0,47	0,60 (0,43; 0,77)	0,67 (0,46; 0,76)	0,52

* $p < 0,05$

Терапия ГКС сопровождается дозозависимым увеличением количества моноцитов циркулирующей крови. Нейтрофильный лейкоцитоз с моноцитозом на фоне терапии ГКС не является показанием для назначения антибактериальной терапии. Выявление абсолютного моноцитоза периферической крови может говорить об эффективности терапии ГКС, что требует проведения дальнейших исследований. Нейтрофильный лейкоцитоз без моноцитоза на фоне терапии ГКС может являться как следствием недостаточной системной противовоспалительной терапии, так и признаком присоединения бактериальной инфекции

При сравнении показателей крови между группами установлено отсутствие статистически значимой разницы по количеству клеток на 3-й, 6-й и 9-й дни терапии ГКС. Исключением стало выявление значительной разницы по количеству нейтрофилов на 3-и сутки приема ГКС (9,66 (8,82; 11,90) против 9,1 (8,14; 10,09) в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,04$)) и по количеству лейкоцитов на 9-е сутки приема ГКС (6,02 (4,58; 8,65) против 7,41 (6,11; 8,78) в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,015$)). Однако, учитывая однонаправленный характер изменений данных показателей в группах, можно предположить, что данные различия не вносят значительный вклад в интерпретацию межгрупповых сравнений в целом (табл. 2).

Некоторые авторы приводят данные о том, что ГКС-терапия при различных состояниях может индуцировать как моноцитопению, так и моноцитоз [10]. Согласно полученным данным, ГКС-индуцированный лейкоцитоз ассоциирован с абсолютным моноцитозом. Назначение АБТ в ответ на возникновение лейкоцитоза на 3-й день терапии ГКС в данном исследовании не оказывало влияния на изменение уровня лейкоцитов. В то же время вероятным фактором снижения этих показателей являлось уменьшение суточной дозировки глюкокортикоидов.

Заключение. Несмотря на малую частоту встречаемости бактериальных осложнений при COVID-19, нейтрофильный лейкоцитоз, развивающийся при терапии коронавирусной пневмонии глюкокортикоидами, требует разработки дополнительных дифференциально-диагностических критериев. Клинический анализ крови — наиболее доступное в рутинной клинической практике лабораторное исследование и требует регулярного мониторинга количества лейкоцитов у пациентов с COVID-19.

На основании проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. Терапия ГКС сопровождается дозозависимым увеличением количества моноцитов циркулирующей крови.

2. Нейтрофильный лейкоцитоз с моноцитозом на фоне терапии ГКС не является показанием для назначения антибактериальной терапии.
3. Выявление абсолютного моноцитоза периферической крови может говорить об эффективности терапии ГКС, что требует проведения дальнейших исследований.
4. Нейтрофильный лейкоцитоз без моноцитоза на фоне терапии ГКС может являться как следствием недостаточной системной противовоспалительной терапии, так и признаком присоединения бактериальной инфекции.

Литература / References

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2):266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
2. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020 Sep; 81(3):e55–e57. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.056.
3. Crotty MP, Akins R, Nguyen A, et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *MedRxiv.* 2020 Jun 2. doi: 10.1101/2020.05.29.20117176.
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2021. 355 p. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 260 с. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2021. 260 p. (In Russ)].
6. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2020; 22(11):91–97. [Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020; 22(11):91–97 (In Russ)]. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520.
7. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med.* 1981 Nov; 71(5):773–8. doi: 10.1016/0002-9343(81)90363-6.
8. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg.* 2020 Sep; 23:1–5. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749.
9. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, Gordon S. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine.* 2020 Sep; 59:102964. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102964.
10. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Aug 27; 10:2028. doi: 10.3389/fimmu.2019.02028.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ковалев Алексей Викторович — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Alexey V. Kovalev** — MD, Resident physician of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Шперлинг Максим Игоревич — клинический ординатор первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Maksim I. Shperling** — MD, Resident physician of the First Department (Advanced Medical Training Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Поляков Алексей Сергеевич — начальник гематологического отделения кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия — **ответственный за контакты** / **Alexey S. Polyakov** — MD, Head of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia — **responsible for contacts**, doctorpolyakov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9238-8476; eLibrary SPIN: 2700-2420; Researcher ID: M-4229-2016; Scopus ID: 5658351700.

Носков Ярослав Алексеевич — старший ординатор кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Yaroslav A. Noskov** — MD, Attending Physician of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Власов Андрей Александрович — старший научный сотрудник ФГБУ «33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт Минобороны России, Саратовская обл., Волск, Россия / **Andrey A. Vlasov** — MD, Senior Research Officer 33rd Central Research and Development Institute, Saratov Region, Volsk, Russia.

Морозов Александр Дмитриевич — начальник отделения кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Aleksandr D. Morozov** — MD, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Мерзляков Виктор Сергеевич — слушатель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Victor S. Merzlyakov** — Medical Student of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 14.07.2021

Выбор хирургической тактики при грыжах пищевода отверстия диафрагмы

Selecting the surgical treatment for patients with diaphragmatic hernia

УДК 616.34-007.43

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-41-49

Онницев И.Е.¹, Чуприна А.П.²

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Грыжи пищевода отверстия диафрагмы — распространенная патология, которая негативно влияет на качество жизни пациентов и в некоторых случаях требует хирургического лечения. Данная патология обладает прогрессирующим течением, что приводит к увеличению тяжести клинических проявлений с возрастом пациента. В настоящее время первой линией лечения грыжи пищевода отверстия диафрагмы является консервативная терапия, и только в случае ее неэффективности выполняется хирургическая коррекция. Такой подход помогает снизить вероятность дискредитации хирургического лечения и повысить его эффективность. В статье приведен опыт хирургического лечения грыжи пищевода отверстия диафрагмы на базе ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко.

Ключевые слова: грыжи пищевода отверстия диафрагмы, лечение.



Onnincev I.E.¹, Chuprina A.P.²

1 Main Military Clinical Hospital named after academician

N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

2 The Main Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Hernias of the diaphragm (HAP) are a common pathology that negatively affects the patients' quality of life and in some cases requires high-quality surgical correction. This pathology has a progressive course, which leads to an increase in the severity of clinical manifestations with the age of the patient. At present, behavioral and conservative therapy is the first line of treatment for HAP, while surgical correction is performed only if they are ineffective. This tactic helps to reduce the likelihood of discrediting surgical treatment and increase its effectiveness. The article presents the experience of surgical treatment of HAP on the basis of general surgery clinics of the N.N. Burdenko MMCH of the Ministry of Defense of the Russian Federation.

Keywords: hernias of the diaphragm, treatment.

Введение. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — одна из актуальнейших проблем современной хирургии и гастроэнтерологии [1]. Частота ГПОД в структуре патологии желудочно-кишечного тракта колеблется от 3 до 33%, занимая третье место после желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [3]. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы обладает прогрессирующим течением, что приводит к увеличению степени тяжести клинических проявлений с возрастом пациента [4]. Клиническое течение ГПОД сопровождается значительным снижением качества жизни больных и не поддается терапевтическому лечению. В генезе ГПОД ведущую роль отводят наследственной предрасположенности и врожденной слабости соединительной ткани [5, 6]. При данной патологии происходят структурная деградация соединительнотканых волокон пищевода-диафрагмальной мембраны, ослабление связочного аппарата желудка или других органов [7, 8]. Предрасполагающие факторы: ожирение, неправильная осанка, хроническое повышение внутрибрюшного давления (упорный кашель, запор) [9].

В настоящее время выделяют несколько типов ГПОД [10]:

- I тип (аксиальные, скользящие) — происходит осевое смещение пищевода-желудочного перехода, дно или тела желудка в средостение через расширенное пищеводное диафрагмальное отверстие и в случае перемены положения тела их возвращение в брюшную полость;
- II тип (параэзофагеальные) — пищевода-желудочный переход располагается в брюшной полости, а часть желудка перемещается в средостение;
- III тип (смешанные) — наблюдаются анатомические изменения аксиальных и параэзофагеальных грыж;
- IV тип — в средостение смещаются другие органы брюшной полости, такие как сальник, тонкая и толстая кишка, поджелудочная железа, связки печени.

Как правило у половины пациентов ГПОД протекает либо бессимптомно, либо с минимальным набором клинических проявлений, многие из которых не строго специфичны для данного заболевания, поэтому чаще всего ГПОД выявляется случайно, в ходе диагностических исследований по поводу других заболеваний [11]. Большинство исследователей подчеркивают, что с момента возникновения каких-либо симптомов до обращения к врачу и установки верного диагноза обычно проходит длительный период времени. Чаще всего пациенты с ГПОД наблюдаются у врача-гастроэнтеролога по поводу рефлюкс-эзофагита. Лечение начинается с поведенческой и консервативной терапии: уменьшение физической нагрузки, рациональный режим питания, диета, фармакотерапия ингибитора-

54,4%	Пожилой возраст
1,8%	Старческий возраст
7,5%	Молодой возраст
36,1%	Средний возраст



Рис. 1.

Структура больных по возрасту

ми протонной помпы, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, прокинетики. Исход консервативного лечения зависит от многих факторов: возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, степени тяжести патологического процесса и т. п. Поэтому эффективность консервативного лечения, по данным литературы, находится в диапазоне 23–75% [12].

При отсутствии эффективности консервативной терапии пациентам с ГПОД рекомендуется хирургическое лечение. Пионером хирургической коррекции ГПОД считается Р. Ниссен, который в 1936 году первым предложил и выполнил операцию фундопликации, которая была «золотым стандартом» лечения до внедрения эндоскопической техники. В настоящее время наиболее распространенный метод оперативного лечения ГПОД — лапароскопическая задняя фундопликация по Ниссену с крурорафией [10, 13]. Данный метод считается наиболее адекватным способом восстановления барьерной функции желудочно-пищеводного перехода. Так как часть ГПОД протекают бессимптомно либо с минимальными клиническими проявлениями и бывают случайными диагностическими находками, а подавляющее большинство пациентов с данной патологией — люди среднего и пожилого возраста, имеющие сопутствующую соматическую патологию, существуют характерные сложности в определении показаний к хирургическому лечению ГПОД [3, 7]. Эффективность хирургического лечения ГПОД, по разным источникам, достигает 75–95% [8].

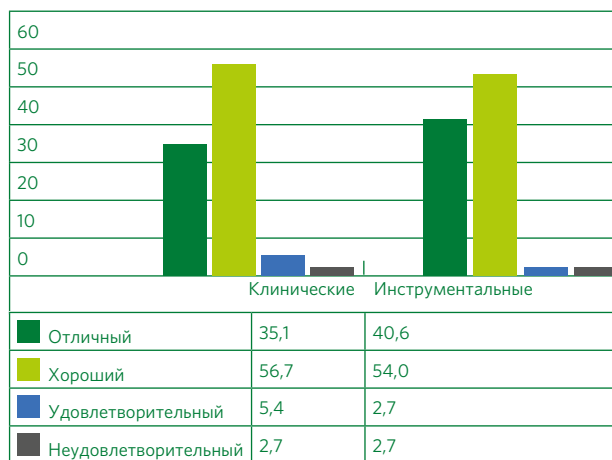


Рис. 2. Ближайшие результаты лечения больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

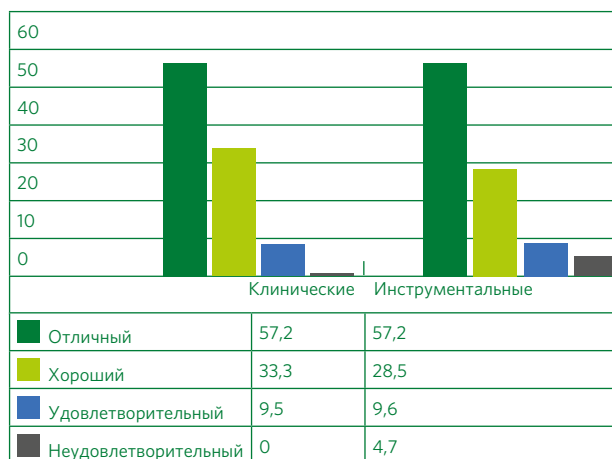


Рис. 3. Отдаленные результаты лечения по данным клинического и инструментального обследования

Показание к оперативному лечению аксиальных ГПОД — неэффективность консервативной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Хирургические вмешательства при бессимптомных аксиальных грыжах не показаны [9].

Показание к хирургическому лечению параэзофагеальных и смешанных ГПОД — наличие их клинических проявлений. Развитие острых осложнений (ущемление ГПОД, непроходимость при параэзофагеальных и смешанных ГПОД) — показание к неотложной операции.

При ГПОД IV типа хирургическое лечение показано при наличии клинических проявлений или выявлении в грыжевом выпячивании петель тонкой или толстой кишки [7].

В ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко за последние 10 лет накоплен большой опыт хирургической коррек-

ции ГПОД, результаты которого могут представлять интерес для практикующих хирургов.

Цель исследования. Определить эффективность хирургического лечения ГПОД у разных категорий больных.

Материал и методы. Общее количество пролеченных больных составило 216 человек, из которых 43 мужчины и 173 женщины. Распределение пациентов по возрасту (по классификации ВОЗ) представлено на рисунке 1.

Показаниями к оперативному лечению стали: неэффективность консервативной терапии ГПОД (34,5%), рецидивирующий рефлюкс-эзофагит (30,4%), степень ГПОД по данным дополнительных методов исследования (52,5%). Все пациенты были прооперированы, 34 больным проведена симультанная лапароскопическая холецистэктомия. При операции использовался лапароскопический доступ.

Содержимое грыжевого мешка было представлено у 53,4% кардиальным отделом желудка, у 44,1% — дном и телом желудка, у 2,5% содержало весь желудок, петли тонкой или толстой кишки. У всех больных коррекция ГПОД проводилась с формированием циркулярной фундопликационной манжеты размером 3,4±0,4 см.

Результаты и обсуждение. Ближайшие результаты лечения (через 6 месяцев) оценены у 97 пациентов с помощью клинических и инструментальных данных согласно критериям Н. Wykupiел и соавторов (2005).

Оказалось, что ближайшие отличные и хорошие результаты лечения по клиническим данным были в 92% случаев, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты — в 5,4 и 2,7% случаев соответственно. По результатам инструментального обследования, отличные и хорошие результаты были в 40,6 и 54% случаев соответственно, удовлетворительные и неудовлетворительные — в 2,7 и 2,7% (рис. 2).

Отдаленные результаты в сроки от 24 до 36 месяцев изучены у 51 пациента с использованием тех же критериев. По клиническим данным (рис. 3) отличные и хорошие результаты были в 57,2 и 33,3% случаев, удовлетворительные — в 9,5% случаев.

Интраоперационные осложнения были выявлены у 8 (3,4%) больных. В 6 наблюдениях диагностирован правосторонний пневмоторакс, который был связан с повреждением медиастинального листка париетальной плевры. В 2 случаях отмечена эмфизема области грудной клетки, шеи, лица. Во всех случаях интраоперационные осложнения не повлияли на выполнение запланированного объема операции.

Таким образом, при неосложненном упорном течении рефлюкс-ассоциированного эзофагита на фоне наличия ГПОД после курса консервативной терапии,

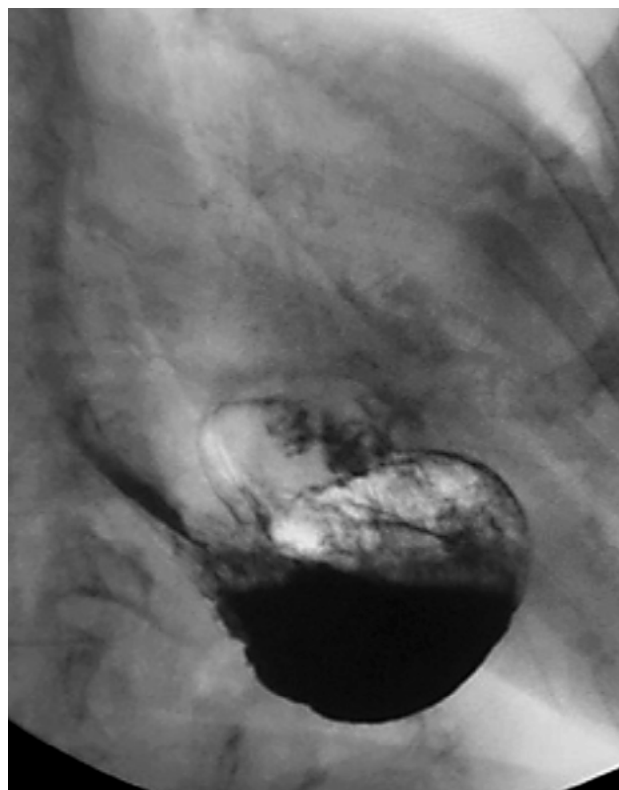
направленной на ликвидацию воспаления слизистой пищевода, показано лапароскопическое устранение грыжи с выполнением антирефлюксной операции.

При осложненном течении заболевания, по нашему мнению, следует прибегать к двухэтапному эндовидеохирургическому лечению. На I этапе с помощью гибкой внутрисветной эндовидеоэзофагоскопии следует устранить органические и функционально значимые осложнения, на II этапе по показаниям надлежит выполнить устранение ГПОД с антирефлюксной операцией эндовидеохирургическим способом. Операцией выбора, по нашему мнению, следует считать лапароскопическую крурографию с фундопликацией по Ниссену–Розетти.

При неосложненном упорном течении рефлюкс-ассоциированного эзофагита на фоне наличия ГПОД после курса консервативной терапии, направленной на ликвидацию воспаления слизистой пищевода, показано лапароскопическое устранение грыжи с выполнением антирефлюксной операции. При осложненном течении заболевания, по нашему мнению, следует прибегать к двухэтапному эндовидеохирургическому лечению



А



В

Рис. 4. Параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (грудной желудок). Сдавление двенадцатиперстной кишки

Клинический случай неблагоприятного течения ГПОД. Больная Д., 79 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи 02.01.2020 г. в приемное отделение ВМедА с жалобами на чувство тяжести в эпигастрии, ноющие, распирающие боли, иррадиирующие в область сердца при употреблении пищи, изжогу, отрыжку «тухлым» воздухом, тошноту, неоднократную рвоту.

Из анамнеза заболевания известно, что тошнота беспокоит больную в течение последних трех недель, рвота появилась внезапно. После приема спазмолитиков и самостоятельно вызванной рвоты боль стихает. Больная отмечает быстрое чувство насыщения после приема небольшого количества пищи. Приступы болей возникают 1–3 раза в день и длятся примерно 1–1,5 ч. Развитие и течение болезни: боли в эпигастрии беспокоят больную в течение 10 лет. С декабря 2019 года появились вышеописанные жалобы. В октябре 2019 года проходила стационарное лечение в хирургическом стационаре по поводу анемии. При обследовании обнаружена ГПОД IV степени, гипохромная анемия. Больной предложено плановое оперативное лечение ГПОД. Сопутству-

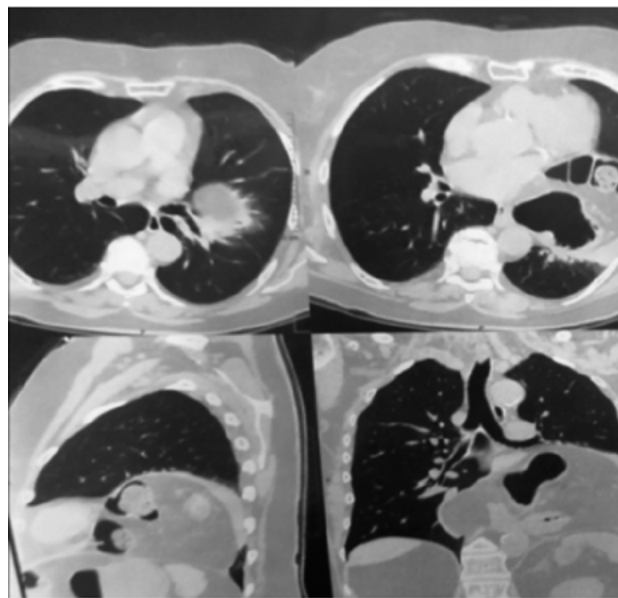


Рис. 5. КТ-признаки гигантской грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

ющая патология: атеросклероз аорты и ее ветвей, гипертоническая болезнь 2 ст. (АГ 2 ст., риск ССО-4), НК-2А ФК, ишемическая болезнь сердца, хронический гастрит, хронический некалькулезный холецистит, хронический панкреатит, аденома надпочечников, парапелвикальная киста левой почки, мочекаменная болезнь (МКБ), камни и микролиты почек, дивертикулез нисходящей ободочной и сигмовидной кишки, антелистез L4 позвонка, неполная правосторонняя сакрализация L5 позвонка, язвенная болезнь ДПК (ремиссия), хронический гастродуоденит.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Рост — 156 см, вес — 62 кг. Кожные покровы бледноваты, чистые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук легочной. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД — 110/70 мм рт. ст., пульс — 64 уд/мин. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный. Объемные образования в брюшной полости не пальпируются. Перистальтика выслушивается. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. Симптом сотрясения с обеих сторон отрицателен.

Лабораторные данные: развернутый анализ крови: лейкоциты — $14,0 \times 10^9$ /л; п/я — 6, с/я — 75; лимфоциты — 10; моноциты — 9; Hb — 113 г/л; СОЭ — 43 мм/ч; анизоцитоз+.

Результаты биохимических показателей крови: К+ — 3,07 ммоль/л; мочевины — 20,0 ммоль/л; креатинин — 155 ммоль/л.

Общий анализ мочи: кол-во — 50 мл, цвет — мутная, уд. вес — 1007, эпителий плоский — 9–11 в п/зр, лейкоциты — 15–20 в п/зр, эритроциты — 4–6 в п/зр, слизь+, оксалаты+.

Инструментальные методы исследования: УЗИ ОБП от 02.01.2020 г.: УЗ-признаки диффузных изменений печени по типу фиброза, полипы желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы, МКБ, камни и микролиты обеих почек, гастростаз. ВГДС от 05.01.2020 г.: кардия расположена на 34 сантиметрах от резцов, определяется выраженная деформация просвета за счет смещенного желудка на 3/4 выше хиатального отверстия. В просвете большое количество застойного содержимого (более 1,0 л) и его отсутствие в антральном отделе. Выполнено заведение двухпросветного питательного зонда, диаметром 12 Fr до уровня связки Трейца. Тотальная паразофагеальная грыжа. Эритематозная гастропатия. Деформация луковицы ДПК. ФВД от 10.01.2020 г.: функция внешнего дыхания сохранена, ЖЕЛ: нижняя граница нормы. Рентгенография желудка: нижняя треть пищевода образует изгиб в грудной полости. Весь желудок, газовый пузырь расположен в грудной полости. Желудок заполнен контрастом, по малой кривизне на заднебоковой стенке втяжения. Эвакуации контраста из желудка нет (рис. 4).

КТ ОГК, ОБП от 02.01.2020 г.: гигантская ГПОД с наличием компрессионных изменений в прилегающей легочной ткани, жидкость в полости перикарда, коронаросклероз, деформация желчного пузыря, повышение плотностных показателей желчи, КТ-картина образования обоих надпочечников, кистозное образование в синусе левой почки — парапелвикальная киста, дивертикулез нисходящей ободочной и сигмовидной кишки, формирующаяся пупочная грыжа, атеросклероз аорты и ее ветвей, антелистез L4 позвонка, неполная правосторонняя сакрализация L5 позвонка (рис. 5).

В течение суток на фоне инфузионной, спазмолитической терапии существенной положительной динамики не отмечалось; продолжалась рвота до 8 раз в сутки, сопровождающаяся выраженным астеническим синдромом; сохранялись боли в левом подреберье и эпигастральной области. В связи с сохраняющейся выраженной рвотой и симптомами дуоденальной непроходимости, а также в целях подготовки пациентки к оперативному лечению под эндоскопическим контролем установлен двухпросветный питательный зонд в просвет желудка и ДПК (рис. 6).

После компенсации водно-электролитных нарушений и стабилизации состояния пациентки была выполнена плановая операция 11.01.2020 г.: пластика

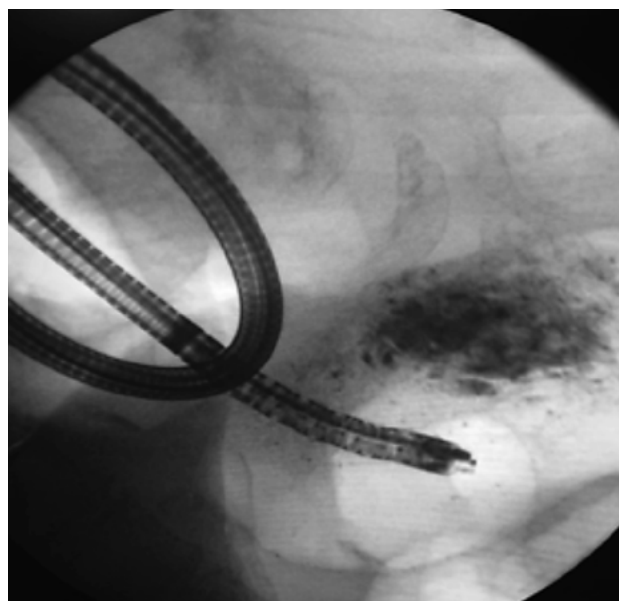


Рис. 6. Установка зонда в просвет двенадцатиперстной кишки

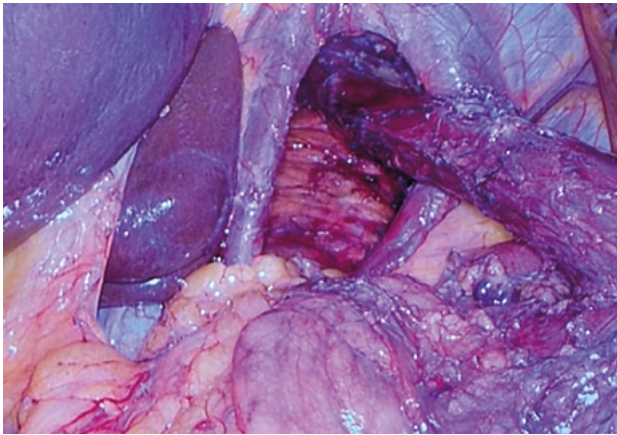


Рис. 7. Мобилизованный пищевод и ножки диафрагмы

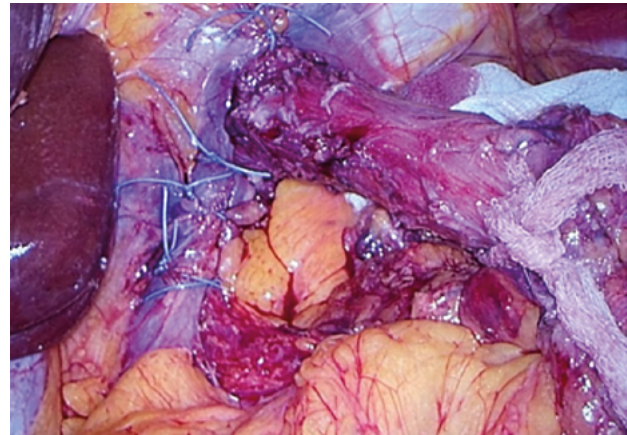


Рис. 8. Передняя и задняя круорография

Определенный практический интерес представленного клинического случая рассматривается нами как редкое наблюдение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы IV степени с признаками декомпенсированной дуоденальной непроходимости, с определенными трудностями в проведении дифференциальной диагностики, подготовке пациента и выполнении операции лапароскопическим доступом

диафрагмальной грыжи, задняя и передняя диафрагмокруорография, фундопликация по Ниссену. При ревизии обнаружено, что желудок полностью смещен в средостение через пищеводное отверстие диафрагмы и фиксирован там рубцово-спаечным процессом. В грыжевом мешке также располагаются поперечно-ободочная кишка и петля тонкой кишки. Спайки и рубцы рассечены ультразвуковыми ножницами. Поперечно-ободочная кишка и желудок низведены в брюшную полость. С помощью ультразвукового диссектора пересечены короткие желудочные сосуды, мобилизован свод пищевода. Выделена нижняя треть пищевода. Пищеводное отверстие диафрагмы расширено до 10 см (рис. 7).

Ножки диафрагмы сшиты позади и спереди пищевода до нормального физиологического размера. Наложены узловыи швы на дно желудка, переднюю стенку пищевода с формированием муфты (фундопликация по Ниссену) (рис. 8 и 9).

Установлен дренаж в поддиафрагмальное пространство слева и остаточную полость (рис. 10).

Пациентка выписана на 7-е сутки.

Таким образом, определенный практический интерес представленного клинического случая рассматривается нами как редкое наблюдение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы IV степени с признаками декомпенсированной дуоденальной непроходимости, с определенными трудностями в проведении дифференциальной диагностики, подготовке пациента и выполнении операции лапароскопическим доступом.

Заключение. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — это заболевание, в генезе которого играет роль множество факторов. Полученные результаты подтверждают данные литературы, что ГПОД чаще проявляется у женщин, а не у мужчин.

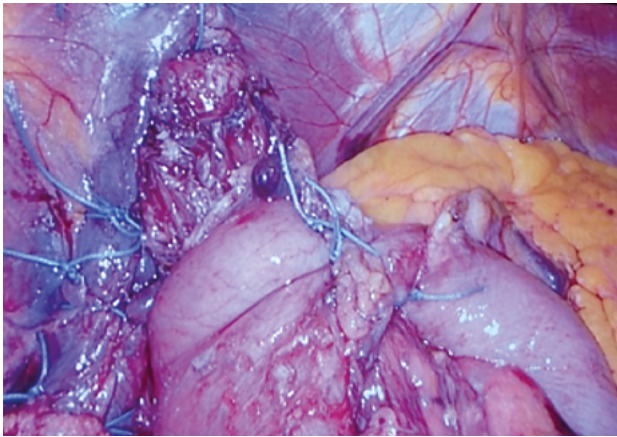


Рис. 9. Фундопликация по Ниссену

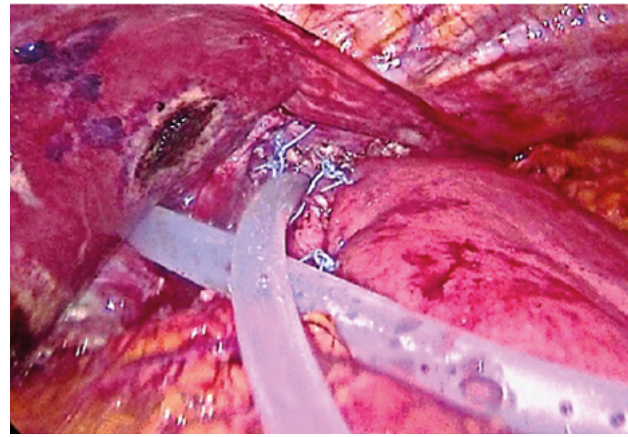


Рис. 10. Дренажирование полости грыжи и поддиафрагмального пространства.

Внедрение лапароскопических техник в хирургии позволило снизить число ранних и поздних послеоперационных осложнений при лечении ГПОД. В рекомендациях Американской ассоциации эндоскопических хирургов по оперативному лечению ГЭРБ показан положительный эффект лапароскопических фундопликаций у 85–93% пациентов, медикаментозная терапия у которых оказалась неэффективной. В целом ближайшие и отдаленные исходы хирургического лечения ГПОД продемонстрировали результаты эффективности, схожие с данными литературы

Основными клиническими проявлениями ГПОД считаются пищеводные симптомы, обусловленные течением неэрозивного и эрозивного рефлюкс-эзофагита: изжога, ретростернальные боли, дисфагия, отрыжка и регургитация. Проведенное исследование подтвердило преобладание пищеводных симптомов у 95% пациентов. Существующие в настоящее время эффективные препараты (антацидные, антисекреторные и прокинетики) для лечения ГЭРБ, ведущего клинического проявления ГПОД, снизили количество показаний к хирургическому лечению данной патологии. В своей практике мы тоже придерживаемся данной стратегии, оперируя пациентов в том случае, когда консервативные методы лечения грыж неэффективны.

Внедрение лапароскопических техник в хирургии позволило снизить число ранних и поздних послеоперационных осложнений при лечении ГПОД. В рекомендациях Американской ассоциации эндоскопических хирургов (SAGES) по оперативному лечению ГЭРБ показан положительный эффект лапароскопических фундопликаций у 85–93% пациентов, медикаментозная терапия у которых оказалась неэффективной [13]. В целом ближайшие и отдаленные исходы хирургического лечения ГПОД продемонстрировали результаты эффективности, схожие с данными литературы.

Литература / References

1. Clifton MS, Wulkan ML. Congenital Diaphragmatic Hernia and Diaphragmatic Eventration. *Clin Perinatol.* 2017 Dec; 44(4):773–779. doi: 10.1016/j.clp.2017.08.011.
2. Tyson AF, Sola RJ, Arnold MR, et al. Thoracoscopic Versus Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Single Tertiary Center Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017 Nov; 27(11):1209–1216. doi: 10.1089/lap.2017.0298.

3. Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015; 4:24–28. [Zyabreva IA, Dzhulay TE. Hiatal hernia: controversial, unsettled and prospective aspects (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2015; 4:24–28. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25124381>
4. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в практике терапевта. *Крымский терапевтический журнал*. 2015; 4:80–84. [Tumarenko AV, Skvortsov VV. Hiatal hernia in therapeutic practice. *Crimean Journal of Internal Disease*. 2015; 4:80–84. (In Russ)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/gryzha-pishevodnogo-otverstiya-diafragmy-gpod-v-praktike-terapevta>
5. Inoue M, Uchida K, Otake K, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia with countermeasures against reported complications for safe outcomes comparable to laparotomy. *Surg Endosc*. 2016 Mar; 30(3):1014–9. doi: 10.1007/s00464-015-4287-6.
6. Herman A, Maiti A, Cherian SV, Estrada-Y-Martin RM. Heimlich Maneuver-Induced Diaphragmatic Rupture and Hiatal Hernia. *Am J Med Sci*. 2018 Apr; 355(4):e13. doi: 10.1016/j.amjms.2017.11.009.
7. Гринцов А.Г., Совпель О.В., Шаповалов Ю.А., Мате В.В. Функциональные результаты лапароскопических операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2012; 13(2):242–245. [Grintsov AG, Sovpel OV, Shapovalov YuA, Mate VV. Funktsional'nye resul'taty laparoskopicheskikh operatsiy pri gryzhakh pishchevodnogo otverstiya diafragmy. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2012; 13(2):242–5. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19116359>
8. Shwaartz C, Duggan E, Lee DS, et al. Diaphragmatic eventration presenting as a recurrent diaphragmatic hernia. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 Sep; 99(7):e196–e199. doi: 10.1308/rcsann.2016.0342.
9. Ахматов А.М., Тарбаев И.С., Василевский Д.И. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы I–IV типов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019; 178(1):90–92. [Akhmatov AM, Tarbaev IS, Vasilevsky DI. Surgical treatment of types II-IV hiatal hernias. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178(1):90–2. (In Russ)]. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-90-92.
10. Dallemagne B, Quero G, Lapergola A, et al. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia*. 2018 Dec; 22(6):909–919. doi: 10.1007/s10029-017-1706-8.
11. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Dec; 402(8):1145–1151. doi: 10.1007/s00423-017-1606-5.
12. Chan EG, Sarkaria IS, Luketich JD, Levy R. Laparoscopic Approach to Paraesophageal Hernia Repair. *Thorac Surg Clin*. 2019 Nov; 29(4):395–403. doi: 10.1016/j.thorsurg.2019.07.002.
13. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc*. 1998 Feb; 12(2):186–8. PMID: 9479742.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Онницев Игорь Евгеньевич — д. м. н., главный хирург ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Igor E. Onnichev** — MD, DSc, Chief Surgeon of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, ionnichev@mail.ru**. ORCID ID: 0000-0002-3858-2371, eLibrary SPIN: 9659-4740.

Чуприна Александр Петрович — к. м. н., главный хирург Министерства обороны Российской Федерации, Главное Военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия / **Aleksandr P. Chuprina** — MD, PhD, Chief Surgeon of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Main Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 19.08.2021



Ранняя диагностика меланомы: актуальная задача современного клинициста

Early diagnosis of melanoma: current challenge for a modern clinician

УДК 616-006.81

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-50-54

Ламоткин И.А.^{1,2}, Капустина О.Г.¹, Мухина Е.В.¹,
Варакина С.В.¹

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России, Медицинский институт, Москва, Россия

Резюме. Авторы провели оценку частоты встречаемости меланомы кожи на амбулаторном приеме в консультативно-диагностическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. В период 2019–2020 гг. были выявлены меланомы кожи у 68 пациентов со следующими стадиями: in situ — у 3 (4,4%) человек, IA — у 11 (16,2%), IB — у 13 (19,1%), IIA — у 11 (16,2%), IIB — у 6 (8,8%), IIC — у 9 (13,2%), IIIA — у 3 (4,4%), IIIB — у 4 (5,9%), IIIC — у 3 (4,4%), IV — у 5 (7,4%). Показана необходимость для постановки диагноза «Меланома кожи» применять знания по клиническим и дерматоскопическим признакам данного злокачественного заболевания и исключительная прогностическая значимость ранней диагностики меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, амбулаторный прием у дерматолога, дерматоскопия.

Lamotkin I.A.^{1,2}, Kapustina O.G.¹, Mukhina E.V.¹,
Varakina S.V.¹

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

² Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of food production, Moscow, Russia

Abstract. Authors assessed the incidence of skin melanoma during outpatient consultations at the Consultation and Diagnostic Center of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko. During the period from 2019 to 2020, the authors diagnosed 68 patients with skin melanoma with stages ranging as follows: in situ 3 (4.4%) cases, stage IA 11 (16.2%) cases, IB 13 (19.1%) cases, IIA 11 (16.2%) cases, IIB 6 (8.8%) cases, IIC 9 (13.2%) cases, IIIA 3 (4.4%) cases, IIIB 4 (5.9%) cases, IIIC 3 (4.4%) cases, IV 5 (7.4%) cases. The necessity to apply the knowledge about the clinical and dermoscopic features of this malignant disease to diagnose skin melanoma, as well as exceptional prognostic significance of early detection of skin melanoma, were demonstrated.

Keywords: skin melanoma, outpatient appointment with a dermatologist, dermoscopy.



Введение. Меланома кожи — социально значимая проблема в связи с высоким уровнем летальности, который составляет почти 80%, что обусловлено высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии неоперабельных (запущенных) форм заболевания [1, 2]. Последние десятилетия заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет в большинстве стран, хотя и существенно различается в зависимости от географического региона [3]. Так, в США за последние 30 лет она выросла втрое [4], в Нидерландах за последние 10 лет число заболевших увеличилось в 2 раза [5], а в России абсолютное число впервые выявленных диагнозов меланомы за период 2004–2014 годов — в 1,3 раза [6]. При ранних локализованных формах заболевания прогноз благоприятен в том случае, когда толщина первичной опухоли не превышает 1–2 мм [7]. Однако эпидемиологическая ситуация в России характеризуется высокой частотой запущенных и местно-распространенных форм меланомы кожи. К моменту начала адъювантной терапии примерно 75% больных имеют распространенный характер процесса [8] и, как следствие, — более высокую частоту прогрессирования заболевания и показатели смертности от меланомы по сравнению со странами Евросоюза, США и Австралии [9].

Идентифицирована целая группа факторов риска развития меланомы, при этом часть из них — генетически обусловленные изменения, а другая часть факторов связана с воздействием окружающей среды [10, 11]. Тем не менее в настоящее время надежных способов профилактики меланомы не существует. Эффективнее всего сократить смертность от меланомы поможет ее раннее выявление и своевременное адекватное лечение. Исследования, проведенные в Германии, показали, что выявление меланомы кожи на ранней стадии снижает смертность от данного заболевания почти на 50% [12, 13], поэтому сегодняшние исследования сосредоточены на возможных методах обследования групп повышенного риска и населения в целом [4].

Меланома кожи — опухоль визуальной локализации, поэтому полноценный клинический осмотр пациента квалифицированным специалистом — первоочередной и очевидный способ ее возможного выявления. Эффективность осмотра повышает дерматоскопия, получившая в последнее время широкое распространение. Диагностические возможности данного информативного и неинвазивного метода используются как для ранней диагностики меланомы, так и для мониторинга пигментных образований кожи. В 2010 году дерматоскоп был включен в стандарт оснащения дерматологических кабинетов Российской Федерации. Согласно исследованиям, применение дерматоскопии специально обученными, опытными врачами может

способствовать более раннему выявлению сложных случаев меланомы, лишенной характерных признаков, и снизить количество неоправданных биопсий доброкачественных образований кожи [14, 15].

Основным методом диагностики меланом до настоящего времени остается гистологический, который признается решающим в постановке окончательного диагноза меланоклеточных опухолей кожи [16, 17]. Особое место отводится иммуногистохимическому анализу, особенно в случае беспигментной меланомы. Меланома всегда негативна в реакции с цитокератинами, ЕМА, общеклеточным антигеном и всегда позитивна в реакции с белком S100, меланомо-специфическим АГ (НМВ-45) и виментином. В последнее время придается большое значение биопсии «сторожевого» лимфатического узла [8].

Цель исследования. Изучить возможности ранней диагностики меланомы кожи, сопоставить данные литературы с собственными исследованиями по ранней диагностике меланомы кожи на основе клинических и дерматоскопических признаков.

Материал и методы. В период 2019–2020 годов на амбулаторном приеме в консультативно-диагностическом центре (КДЦ) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России нами были выявлены меланомы кожи у 68 пациентов. Основными методами диагностики пигментных новообразований стали клинико-анамнестический и дерматоскопический. При подозрении на наличие у обследуемых пациентов потенциально злокачественных и злокачественных опухолей кожи применялись морфологические методы диагностики (цитологический и гистологический). При осмотре образований на коже использовали лупу (с 6- или 7-кратным увеличением), боковое освещение и дерматоскоп. Диагноз основывался на знании элементов кожной сыпи и особенностей их окраски.

**Меланома кожи —
опухоль визуальной
локализации, поэтому
полноценный клинический
осмотр пациента
квалифицированным
специалистом —
первоочередной и очевидный
способ ее возможного
выявления**

Результаты и обсуждение. В нашей практике частота встречаемости меланомы кожи увеличилась в 5,7 раза по сравнению с периодом 2006–2007 годов, когда меланома кожи была диагностирована только у 12 пациентов [18]. При анализе эффективности ранней диагностики меланомы кожи в России за 2014 год установлено, что на I стадии заболевания выявлены пациенты с меланомой в 30,2% случаев. В основном же выявлялись пациенты со II стадией заболевания (44,1%) [6, 19]. У наших 68 пациентов с меланомами были диагностированы следующие стадии: *in situ* — у 3 (4,4%) человек, IA — у 11 (16,2%), IB — у 13 (19,1%), IIA — у 11 (16,2%), IIB — у 6 (8,8%), IIC — у 9 (13,2%), IIIA — у 3 (4,4%), IIIB — у 4 (5,9%), IIIC — у 3 (4,4%), IV — у 5 (7,4%). Особого внимания требует тот факт, что из вышеуказанных пациентов 6 (9,7%) человек были направлены после осмотра врачами-дерматологами поликлиник прикрепления по поводу другой патологии, а меланомы кожи были выявлены у данной группы пациентов активно во время консультации дерматологами КДЦ.

В ряде исследований было показано, что если пациенты не направлены для осмотра кожи специ-

ально, то для обнаружения одной злокачественной опухоли кожи нужно осмотреть 47 человек, а для одной меланомы — 400 пациентов [4, 20]. В нашем случае меланомы кожи были выявлены активно при осмотре 3358 первичных пациентов. Таким образом, на 560 осмотренных пациентов приходился 1 случай активно выявленной меланомы кожи. Во всех случаях меланома кожи не превышала I стадии заболевания (*in situ* — у 1 человека, I стадия — у 5 человек).

Для повышения специфичности клинического диагноза меланомы кожи нами применялась дерматоскопия. В своей практической деятельности мы использовали 3- и 7-балльные дерматоскопические диагностические алгоритмы [21, 22].

Диагностический алгоритм 3-балльной системы оценки рекомендуется как метод скрининга для менее опытных специалистов. Для врача, который недавно начал применять этот метод в своей практике, целью дерматоскопии является принятие решения о том, как поступить с подозрительным пигментным очагом. Главное, чтобы ни один пациент не ушел от врача с пропущенным диагнозом меланомы. Для не имеющих опыта «новичков» специально был разработан список из трех пунктов, который помогает не пропустить диагноз меланомы:

- дерматоскопическая асимметрия цвета и структуры по одной или двум перпендикулярным осям;
- атипичная пигментная сеть (пигментная сеть с неравномерными ячейками и толстыми линиями);
- бело-голубые структуры (комбинация бело-голубой вуали и регрессирующих структур, любые структуры голубого и (или) белого цвета).

Выявление 2 признаков (2 балла) указывает на риск меланомы, 3 признаков — на очень высокую вероятность меланомы кожи [23–25].

Диагностический алгоритм 7-балльной оценки меланомы состоит из семи пунктов, которые помогают не пропустить диагноз меланомы, и используется более опытными специалистами. К критериям алгоритма относятся:

- атипичная пигментная сеть (2 балла);
- бело-голубая вуаль (2 балла);
- атипичные сосуды (2 балла), чаще сосуды полиморфные, когда встречаются два и более типов сосудов, например, комбинация змеевидных и штопороподобных сосудов; для гипопигментированной меланомы характерна розовая вуаль;
- «подтеки» неправильной формы (1 балл);
- структуры регресса (1 балл);
- пигментация неравномерная и неправильной формы (1 балл);
- точки/глобулы неправильной формы (1 балл).

Сумма баллов более «2» расценивается как подозрение на меланому [21, 26].

Дерматоскопия повышает специфичность дифференциальной диагностики меланомы кожи с другими пигментными образованиями. Основные критерии для ее дифференциальной диагностики: атипичная пигментная сеть, бело-голубая вуаль, атипичные сосуды, «подтеки» неправильной формы, структуры регресса, пигментация неравномерная и неправильной формы, точки/глобулы неправильной формы

Все вышесказанное еще раз акцентирует внимание на исключительной важности полноценного клинического осмотра и применения дерматоскопии в улучшении прогнозов выживаемости при меланоме. В настоящее время в России нет государственных программ ранней диагностики меланомы кожи и, как сказал профессор Л.В. Демидов в своем интервью в журнале «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология», «... их создание требует значительных материальных затрат», и они «должны быть направлены на решение множества задач» [7]. Кроме того, в отсутствие рандомизированных исследований, которые подтвердили бы эффективность массовых обследований для выявления меланомы, рекомендации экспертных групп очень различаются. Например, Американская академия дерматологии рекомендует лицам из групп высокого риска обращаться к врачу для обследования кожи по крайней мере 1 раз в год, обязательно самостоятельно осматривать кожу и защищать ее от избыточной инсоляции. Массовые обследования других групп населения Американская академия дерматологии не рекомендует [4].

В условиях ограниченных ресурсов, будучи длительной и трудоемкой процедурой, полноценный клинический осмотр зачастую затруднителен. Если учесть, что пигментные и пигментированные образования, под маской которых может скрываться меланома, встречаются у 90% населения, то проблема меланом приобретает особую остроту, усугубляемую отсутствием скрининговых программ населения в настоящее время [8].

Выводы. Опытный дерматолог на амбулаторном приеме может по клинико-anamnestическим признакам заподозрить меланому кожи.

Дерматоскопия повышает специфичность дифференциальной диагностики меланомы кожи с другими пигментными образованиями. Основные критерии для ее дифференциальной диагностики: атипичная пигментная сеть, бело-голубая вуаль, атипичные сосуды, «подтеки» неправильной формы, структуры регресса, пигментация неравномерная и неправильной формы, точки/глобулы неправильной формы.

На амбулаторном приеме у дерматолога диагноз меланомы кожи может быть установлен на ранней стадии опухолевого процесса.

Литература / References

1. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины. *Consilium medicum*. 2013; 2–3 (приложение):42–7. [Demidov LV, Utyashev IA, Kharkevich GYu. Approaches to diagnosis and therapy of melanoma: era of personalized medicine. *Consilium medicum*. 2013; 2–3(Suppl):42–7 (In Russ)].
2. Снарская Е.С., Аветисян К.М., Андрюхина В.В. Беспигментная узловатая меланома кожи голени. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 2:4–7. [Snarskaya ES, Avetisyan KM, Andryukhina VV. Amyolytic nodular melanoma of the shin skin. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2014; 2:4–7 (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21481053>
3. Almazán-Fernández FM, Serrano-Ortega S, Moreno-Villalonga JJ. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Nov; 100(9):785–91. PMID: 19889300.
4. Меланома / Под ред. У.Шарфмана. — М.: ГРАНАТ, 2015. 240 с. [Melanoma. Sharpfman W, ed. Moscow: GRANAT; 2015. 240 p. (In Russ)].
5. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol*. 2012 Feb; 23(2):524–30. doi: 10.1093/annonc/mdr128.
6. Рукша Т.Г., Кириченко А.К., Сергеева Е.Ю., Аксененко М.Б. Меланома кожи. — М.: Литтерра, 2016. 192 с. [Ruksha TG, Kirichenko AK, Sergeeva EYu, Akseenenko MB. Melanoma kozhi. Moscow: Litterra; 2016. 192 p. (In Russ)].
7. Вихрова А.С., Орлова К.В., Харкевич Г.Ю. и др. Возможности и перспективы адьювантной терапии меланомы кожи высокого риска. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2016; 39:22–27. [Vikhrova AS, Orlova KV, Kharkevich GYu, et al. Opportunities and Perspectives of Adjuvant Therapy of High-Risk Skin Melanoma. *Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology & Radiology*. 2016; 39:22–27 (In Russ)]. Доступно по: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_i_perspektivy_adyuvantnoy_terapii_melanomy_kozhi_vysokogo_riska.html
8. Лысенко О.В., Коробкова Т.Н. Злокачественные новообразования кожи: учебное пособие. — Благовещенск, 2014. 122 с. [Lysenko OV, Korobkova TN. Zlokachestvennye novoobrazovaniya kozhi: uchebnoye posobiye. Blagoveshchensk; 2014. 122 p. (In Russ)].
9. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с. [Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, ed. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow: Priority areas P. Hertsen Moscow oncology research institute; 2012. 260 p. (In Russ)]. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2010.pdf>
10. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Dec; 29(4):204–9. doi: 10.1016/j.sder.2010.10.005.
11. Roetzheim RG, Lee JH, Ferrante JM, et al. The influence of dermatologist and primary care physician visits on melanoma outcomes among Medicare beneficiaries. *J Am Board Fam Med*. 2013 Nov-Dec; 26(6):637–47. doi: 10.3122/jabfm.2013.06.130042.
12. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb; 66(2):201–11. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.
13. Eisemann N, Waldmann A, Garbe C, et al. Development of a microsimulation of melanoma mortality for evaluating the effectiveness of population-based skin cancer screening. *Med Decis Making*. 2015 Feb; 35(2):243–54. doi: 10.1177/0272989X14543106.

14. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. 2008 Apr; 144(4):502–6. doi: 10.1001/archderm.144.4.502.
15. Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol*. 2009 Dec; 161(6):1270–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09374.x.
16. Ламоткин И.А., Мухина Е.В., Капустина О.Г и др. Ошибки в диагностике меланоцитарных невусов. *Военно-медицинский журнал*. 2016; 337(6):61–62. [Lamotkin IA, Mukhina EV, Kapustina OG, et al. Diagnostics errors of melanocytic nevi. *Military medical Journal*. 2016; 337(6):61–62 (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26644473>
17. Kolman O, Hoang MP, Piris A, et al. Histologic processing and reporting of cutaneous pigmented lesions: recommendations based on a survey of 94 dermatopathologists. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct; 63(4):661–7. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.047.
18. Капустина О.Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. 163 с. [Kapustina OG. Diagnostika i optimizatsiya lecheniya novoobrazovaniy kozhi v ambulatornoy praktike dermatologa. [dissertation]. Moscow; 2009. 163 p. (In Russ)]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003470411/
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, ed. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. Moscow: Priority areas P. Hertsen Moscow oncology research institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 236 p. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>; <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24091000>
20. Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, et al. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb; 66(2):212–9. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.039.
21. Боулинг Дж. Диагностическая дерматоскопия. Иллюстрированное руководство / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: Панфилова; БИНОМ, 2013. 160 с. [Bowling J. Diagnostic Dermoscopy. The illustrated guide. Kubanova AA, ed. Moscow: Panfilova, BINOM; 2013. 160 p. (In Russ)].
22. Соколова А.В. Разработка комплексной программы скрининга, мониторинга и дифференциальной диагностики пигментированных новообразований кожи на основе неинвазивных методов исследования: Дис. ... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 2018. 220 с. [Sokolova AV. Razrabotka kompleksnoy programmy skrininga, monitoringa i differentsialnoy diagnostiki pigmentirovannykh novoobrazovaniy kozhi na osnove neinvazivnykh metodov issledovaniya. [dissertation]. Ekaterinburg; 2018. 220 p. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37778416>
23. Сойер Г.П., Аргенциано Д., Гофман-Велленгоф Р., Залаудек А. Дерматоскопия. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. 240 с. [Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Dermoscopy: The Essentials. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 240 p. (In Russ)].
24. Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Dermoscopy: The Essentials presents the practical guidance you need to master this highly effective, cheaper, and less invasive alternative to biopsy. Elsevier; 2010. 248 p.
25. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol*. 2006 Mar; 154(3):431–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06983.x.
26. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998 Dec; 134(12):1563–70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ламоткин Игорь Анатольевич — д. м. н., заведующий кожно-венерологическим отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУПП» — **ответственный за контакты** / **Igor A. Lamotkin** — MD, DSc, Head of the Skin and Venereology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia; professor of the Department of skin and venereal diseases with the course of cosmetology, Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of food production, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, ilamotkin@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-7707-441X, eLibrary SPIN: 7153-3703

Капустина Оксана Геннадьевна — к. м. н., врач-дерматовенеролог кожно-венерологического кабинета консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Oksana G. Kapustina** — MD, PhD, dermatovenerologist of the skin and venereology office of the Consultative and Diagnostic center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Мухина Елена Валерьевна — к. м. н., заведующая кожно-венерологическим кабинетом консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Elena V. Mukhina** — MD, PhD, Head of the skin and venereology office of the Consultative and Diagnostic center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Варакина Суетлана Викторовна — заведующая терапевтическим отделением консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Svetlana V. Varakina** — Head of the therapeutic department of the Consultative and Diagnostic center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 02.08.2021

Выраженные реактивные гипертромбоцитозы на фоне коронавирусной инфекции

Клинические случаи

Severe reactive hyperthrombocytosis secondary to coronavirus infection

Clinical cases

УДК 578.834.11

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-55-57

Ермолин В.В., Берлина Н.В., Котельникова А.Н., Битюков А.П., Рукавицын О.А.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. В статье приведены два случая заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с выраженным гипертромбоцитозом, разрешившимся самостоятельно.

Ключевые слова: COVID-19, гипертромбоцитоз.

Ermolin V.V., Berlina N.V., Kotelnikova A.N., Bitukov A.P., Rukavitsyn O.A.

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. The article presents two cases of the new coronavirus infection COVID-19 with pronounced hyperthrombocytosis, which resolved independently.

Keywords: COVID-19, hyperthrombocytosis.

Реактивные тромбоцитозы (РТ) нередко сопровождают различные заболевания и состояния организма человека и наиболее часто встречаются при злокачественных опухолях, в том числе и злокачественных заболеваниях системы крови, кровотечениях, дефиците железа, инфекционных процессах [1]. Дифференциальную диагностику обычно проводят с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ), преимущественно с эссенциальной тромбоцитемией. Принято считать, что уровень тромбоцитов более $1000 \times 10^9 / \text{л}$ и выше характерен для ХМПЗ и требует проведения молекулярной и морфологической (трепанобиопсия костного мозга) диагностики. Трепанобиопсия костного мозга — инвазивная и малоприятная манипуляция, которая может повлечь за собой ятрогенные осложнения. При незначительном изолированном тромбоцитозе принята выжидательная тактика, исключение у больного инфекций (преимущественно бактериальных), проведение «онкопоиска». Гипертромбоцитоз более $1000 \times 10^9 / \text{л}$ обычно предполагает наличие у пациента ХМПЗ [2]. В доступной литературе отсутствуют сведения о гипертромбоцитозах при ковид-инфекции [3, 4].

Приводим описание клинических случаев двух пациентов с выраженным реактивным гипертромбоцитозом после перенесенной новой коронавирусной инфекции, который разрешился самостоятельно.

Клинический случай № 1. Пациент А., 22 года, находился на обследовании в травматологическом отделении по поводу компрессионного перелома 5-го поясничного позвонка. В течение 3 недель отмечал потерю вкуса и обоняния, редкий субфебрилитет до 37,3 °С. За помощью не обращался. В общем анализе крови (ОАК) от 09.10.2020 г.: повышены тромбоциты — 568×10^9 /л; от 29.10.2020 г.: тромбоциты — 1260×10^9 /л. Уровень гемоглобина и лейкоцитов в норме; лейкоформула без особенностей. Флюорография органов грудной клетки от 01.10.2020 г.: без патологии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) от 29.10.2020 г.: печень не увеличена, селезенка $10 \times 4,8$ см.

01.12.2020 г. пациент переведен в гематологическое отделение для обследования и дальнейшего лечения. В ОАК от 02.12.2020 г.: тромбоциты по Фонио — 375×10^9 /л + скопления. Эритропоэтин, фолаты, витамин B₁₂, сывороточное железо — в пределах нормы. Обнаружены антитела к COVID-19 от 07.12.2020 г.: IgM SARS-COV-2 — отрицательные, IgG SARS-COV-2 — 15,320 (норма до 10,0), мазок из зева и носа от 02.12.2020 г. на SARS-COV-2 — отрицательный. В миелограмме от 03.12.2020 г.: бласты — 1,8%; костный мозг гипоклеточный — 27×10^9 /л, полиморфный, миелоидный росток несколько сужен — 50%, с преобладанием зрелых форм; эритроидный росток сужен — 11,2%, по нормобластическому типу кроветворения, без мегалобластности; мегакарициты в умеренном количестве — $35,1 \times 10^6$ /л, с умеренной отшнуровкой тромбоцитов. Щелочная фосфатаза нейтрофилов снижена (6 ед.). В трепанобиоптате от 07.12.2020 г.: при импрегнации серебром ретикулиновый миелофиброз не выявлен (MF0); морфологическая картина соответствует гипоклеточному костному мозгу с гиперплазией мегакариоцитарного ростка, что может наблюдаться при эссенциальной тромбоцитемии и других состояниях, приводящих к гиперплазии мегакариоцитарного ростка. В крови от 09.12.2020 г.: тромбоциты — 215×10^9 /л, лейкоциты — $6,09 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 124 г/л. Пациент был выписан с диагнозом: «Реактивный тромбоцитоз после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19» (подтвержденная 07.12.2020 г. повышением уровня антител IgG SARS-COV-2 — 15,320).

Клинический случай № 2. Пациентка Б., 45 лет, с сентября 2020 г. отмечала выраженную кровопотерю при менструации, постепенное нарастание слабости. С 08.03.2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом COVID-19, которая подтвердилась тестом ПЦР. У пациентки наблюдалась лихорадка до 38 °С, поражение легких до 25%, проводилась терапия антибиотиками, Ксарелто. 23.03.2021 г. больная была госпитализирована в свя-

Реактивные тромбоцитозы нередко сопровождают различные заболевания и состояния организма человека и наиболее часто встречаются при злокачественных опухолях, в том числе и злокачественных заболеваниях системы крови, кровотечениях, дефиците железа, инфекционных процессах

зи с сохраняющейся лихорадкой. При поступлении отмечалось снижение гемоглобина до 65 г/л, лейкоцитоз — 21×10^9 /л (нейтрофилы — 17×10^9 /л), тромбоциты — 2140×10^9 /л. При выполнении компьютерной томографии 23.03 и 28.03.2021 г. поражение легких менее 25%. При УЗИ ОБП: селезенка нормальных размеров, другие внутренние органы — без особенностей. При осмотре больной врачом-гинекологом выявлены миома матки с выпавшим миоматозным узлом и маточное кровотечение. Назначена терапия препаратами железа внутривенно, низкомолекулярными гепаринами, дексаметазоном, антибиотиками. Учитывая маточное кровотечение, 28.03.2021 г. больная переведена в хирургическое отделение. При выполнении УЗИ 28.03.2021 г.: матка $88 \times 73 \times 80$ мм, в цервикальном канале рождающийся миоматозный узел. В миометрии узел 33 мм, полость матки — до 41 мм, в просвете многоузловое образование — 37 мм. Диагностирована миома матки. Кровоточивость уменьшилась. Больная осмотрена врачом-гинекологом: рекомендовано оперативное лечение после нормализации показателей крови. 31.03.2021 г. пациентка была выписана. Дома отметила нарастание слабости, одышку при минимальной нагрузке, сердцебиение. Направлена в гематологический стационар для уточнения диагноза и подготовки к оперативному лечению. При поступлении состояние пациентки средней степени тяжести, гемоглобин — 73 г/л, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 820×10^9 /л, сывороточное железо — 3,5 мкмоль/л (норма 5,8–34,4). Ранее выявляемые изменения в анализах крови (тромбоцитоз, нейтрофильный лей-

коцитоз) расценены как реактивные изменения на фоне коронавирусной инфекции, анемии и воспалительного процесса. 02.04.2021 г. при выполнении УЗИ органов малого таза выявлены: миома матки, неоднородное содержимое в полости матки, деструктивные изменения миоматозного узла в полости матки. С целью купирования проявлений анемического синдрома выполнено переливание 1 дозы эритроцитарной массы и начат прием препаратов железа, проведена антибактериальная терапия. Проявления анемического синдрома на фоне лечения частично купированы. В ОАК от 20.04.2021 г.: гемоглобин — 83 г/л, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 284×10^9 /л. Пациентка осмотрена врачом-гинекологом: рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. В начале апреля 2021 г. больная прооперирована, проведена экстирпация матки. В ОАК патологии не отмечено.

Выводы. Мы провели наблюдение двух пациентов, у которых на фоне инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, отмечалось максимальное повышение тромбоцитов до 1280×10^9 /л и 2140×10^9 /л соответственно. Несмотря на то, что у пациентки Б. была причина для тромбоцитоза из-за кровопотери, мы не отмечали ранее у подобных пациентов тромбоцитоз более 1000×10^9 /л.

Таким образом, у больных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-COV-2, встречаются реактивные гипертромбоцитозы с высоким уровнем тромбоцитов, которые могут симулировать эссенциальную тромбоцитемию.

Литература / References

1. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с. [Guide to hematology. Vorobev AI, ed. Moscow: Newdiamed; 2007. 1275 p. (In Russ)].
2. Рукавицын А.А., Рукавицын О.А. Справочник врача-гематолога. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 208 с. [Rukavitsyn AA, Rukavitsyn OA. Handbook of a hematologist. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. (In Russ)]. doi: 10.33029/9704-5807-5-HEM-2020-1-208. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9>
3. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалева Н.А. COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(2):220–4. [Danilenko AA, Shakhtarina SV, Falaleeva NA. COVID-19 in Patients with Oncohematological Diseases. *Clinical oncohematology*. 2021; 14(2):220–4 (In Russ)]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-220-224.
4. Семочкин С.В., Митина Т.А., Толстых Т.Н. Особенности терапии иммунной тромбоцитопении в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Гематология и трансфузиология*. 2021; 66(1):20–36. [Semochkin SV, Mitina TA, Tolstykh TN. Management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2021; 66(1):20–36 (In Russ)]. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ермолин Владимир Викторович — заведующий 17-м гематологическим отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Vladimir V. Ermolin** — Head of the 17th Hematology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Берлина Наталья Владимировна — врач-гематолог 17-го гематологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Natalya V. Berlina** — Hematologist of the 17th Hematology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Котельникова Александра Николаевна — врач-гематолог 17-го гематологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexandra N. Kotelnikova** — Hematologist of the 17th Hematology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Рукавицын Олег Анатольевич — д. м. н., профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Oleg A. Rukavitsyn** — MD, DSc, Professor, Head of the Hematology Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Битюков Александр Петрович — врач-гематолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Alexander P. Bituykov** — Hematologist of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, 82465@bk.ru, ORCID ID: 0000-0001-7382-3153, eLibrary SPIN: 3843-7643; Researcher ID: AAW-1083-2021

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись поступила 02.08.2021

Опыт использования парентерального кальцимитетика для лечения критических минерально-костных нарушений при тяжелом гиперпаратиреозе

Клиническое наблюдение

Practical use of parenteral calcimimetics for severe secondary hyperparathyroidism

A case report

УДК 616.447

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-58-62

Хорошилов С.Е., Беседин С.В., Никулин А.В.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) приводит к заболеваниям костей и сердечно-сосудистым осложнениям у больных, длительно находящихся на диализе. Гиперфосфатемия инициирует ВГПТ, а повышение порога реагирования кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) вызывает прогрессирование ВГПТ. Клинические испытания показали, что кальцимитетики снижают риск паратиреоидэктомии, возникновения переломов и сердечно-сосудистой госпитализации у длительно находящихся на гемодиализе пациентов с ВГПТ. Этелкальцетид (кальцимитетик второго поколения) действует как прямой агонист CaSR, восстанавливает чувствительность CaSR в паратиреоидных клетках и снижает уровень паратгормона в сыворотке, не вызывая гиперкальциемии или гиперфосфатемии. Свойства этелкальцетида позволяют вводить его внутривенно трижды в неделю в конце гемодиализа, улучшая приверженность больных к лечению.

Ключевые слова: МКН-ХБП, вторичный гиперпаратиреоз, паратгормон, гемодиализ, кальцимитетики, этелкальцетид.



Khoroshilov S.E., Besedin S.V., Nikulin A.V.

*Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko, Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

Abstract. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) leads to bone disorders and cardiovascular complications in long-term dialysis patients. SHPT is caused by hyperphosphatemia. Abnormalities of calcium-sensing receptor (CaSR) are associated with the pathogenesis of SHPT. Clinical trials have shown that calcimimetics significantly reduce the risks of parathyroidectomy, bone fracture and cardiovascular hospitalization among long-term dialysis patients with SHPT. Etelcalcetide, a novel calcimimetic compound, acts as a direct CaSR agonist, restores the sensitivity of the CaSR in parathyroid cells, and decreases serum parathyroid hormone without inducing hypercalcemia or hyperphosphatemia. Etelcalcetide's properties allow it to be administered intravenously thrice weekly at the end of a hemodialysis treatment session improving medication adherence.

Keywords: mineral and bone disorders, chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, PTH, hemodialysis, calcimimetics, etelcalcetide.

Задержка элиминации фосфатов вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и дефицит гормональной формы витамина D — ведущие механизмы минерально-костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП), что способствует развитию гипокальциемии, частично связанной с этим дефицитом, и гиперфосфатемии [1]. Также увеличивается продукция паратгормона, так как рецепторы к нему находятся в том числе на поверхности парацитовидных желез (ПЩЖ), его физиологическая роль состоит в поддержании нормального уровня кальция за счет активации остеокластов и вымывания кальция из костной ткани, которая является резервуаром этого катиона. Со временем возникает все большая потребность в паратгормоне и развивается так называемая ренальная болезнь кости — наиболее заметное проявление вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Выработка кальцитриола снижается на самых ранних стадиях ХБП, что также провоцирует рост паратгормона. Безусловно, вначале это носит адаптационный характер, но со временем приобретает черты дезадаптации. Синтез гормонально активной формы витамина D тормозится также под действием фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) [2]. Прогрессирующее снижение СКФ приводит к гиперфосфатемии, вызывающей срабатывание специфического костного фосфат-сенсора, ответственного за индукцию FGF-23 — самого мощного фосфатонина, то есть фактора, подавляющего почечную реабсорбцию фосфора. FGF-23 — связующее звено между кишечником (уменьшает всасывание фосфатов и кальция), костью и почками (вызывает гиперфосфатурию и торможение 1 α -гидроксилазы) в гомеостазе фосфора. Благодаря действию этого фактора концентрация фосфора и кальция длительное время может оставаться в норме вплоть до дебюта терминальной почечной недостаточности (ТПН). Таким образом, современная схема патогенеза МКН-ХБП является фосфат-центрической.

Кость — живой орган, который непрерывно обновляется. Активность костной резорбции регулирует паратгормон. При дефиците паратгормона, например, после удаления ПЩЖ или при возрастной инволюции, может формироваться адинамическая болезнь кости — форма ренальной остео дистрофии с низкой скоростью костного метаболизма. При ВГПТ обновление кости происходит очень быстро, вследствие чего не успевают синтезироваться органический матрикс, по которому идет минерализация. Полости резорбции заполняются соединительной тканью, и развивается фиброзный остеит. В результате образуется неупорядоченная структура кости с нарушенными механическими свойствами, при этом «количество» кости в объеме чаще всего нормальное, а иногда повышенное, и в редких

случаях наблюдается остеопороз. В итоге снижается сила кости из-за нарушения связи между трабекулами.

Клиническими последствиями ВГПТ являются патологические переломы, хирургическая курация которых сопряжена со значительными трудностями [3], и эктопическая кальцификация (кальциноз сердца и сосудов). Как интимальный, так и медиакальциноз приводят к тромбозу или разрыву сосудов в жизненно важных органах, значительно повышая риск критических сердечных-сосудистых осложнений (ССО) при ХПН [4]. С другой стороны, нарушение податливости сосудистой стенки приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. В 2006 году была сформулирована концепция МКН-ХБП, включающая три группы факторов: лабораторные отклонения, костные нарушения и кальцификацию сердца и сосудов, комбинация которых существенно ухудшает прогноз диализного лечения [5].

При многолетнем течении ВГПТ развивающаяся паратиреоидная гиперплазия стимулирует прогрессирование заболевания, и каждый третий пациент с 20-летним диализным стажем нуждается в паратиреоидэктомии. Рентгенография — один из первых методов, который позволил выявить изменения костных структур при развитии этого патологического состояния. Рентгенологическое исследование дает возможность обнаружить такое типичное проявление ВГПТ как образование кист и визуально определить очаговые деструктивные изменения, но оценить снижение костной плотности этим методом возможно только при уменьшении костной массы на 25–40%, не говоря уже о возможности количественно оценить потерю кальция в кости. В настоящее время рентгенодиагностика не считается основным методом для выявления ВГПТ, но в случае отсутствия денситометрического оборудования, КТ и других необходимых исследований она может оказаться полезной.

Кальцимитетики в отличие от неселективных препаратов витамина D подавляют секрецию паратгормона, одновременно снижая уровень кальция и иногда фосфора

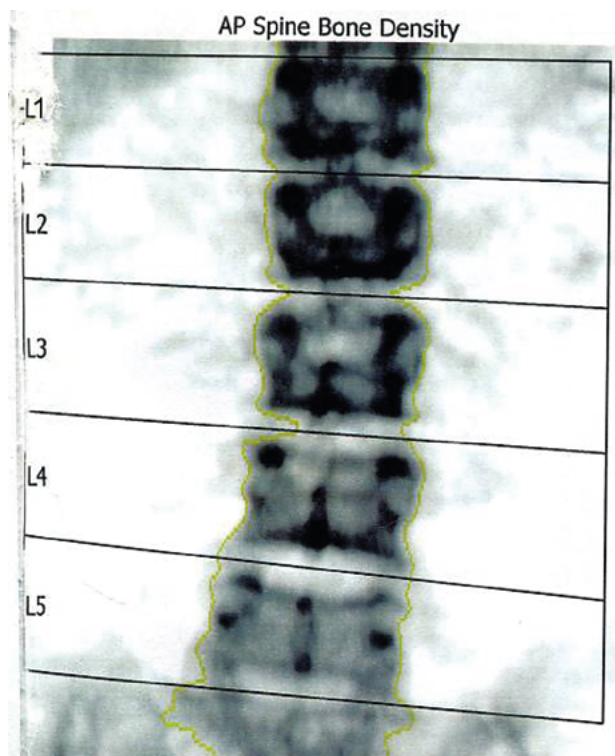


Рис. 1. Денситометрический снимок поясничного отдела позвоночника (сканер Lunar Prodigy, GE)

Один из наиболее простых и доступных способов для выявления изменения денситометрической плотности костной ткани — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Достоинства этого метода: неинвазивность, быстрое получение результатов измерения, относительная безопасность с минимальным риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа, в ходе обследования не требуется активное участие пациента [6].

Современные клинические рекомендации по лечению МКН-ХБП предусматривают [11]:

- контроль уровня кальция — оптимизация потребления с пищей, терапия витамином D или его синтетическими аналогами селективного действия, диализирующий раствор со средним содержанием кальция;
- контроль уровня фосфатов — ограничение потребления с пищей (прежде всего отказ от неорганических производных фосфора), применение фосфат-биндеров (содержащих или не содержащих кальций), адекватный гемодиализ;
- контроль уровня паратгормона в целевом диапазоне — кальцимитетики и их комбинация, паратиреоидэктомия.

Кальцимитетики в отличие от неселективных препаратов витамина D подавляют секрецию парат-

гормона, одновременно снижая уровень кальция и иногда фосфора. По этой группе препаратов накоплена серьезная доказательная база, подтверждающая снижение тяжести уремической остеоидострофии и потребности в паратиреоидэктомии, уменьшение частоты переломов и ССО [7, 8]. Тем не менее побочные действия, преимущественно тошнота и рвота, ограничивают приверженность пациента к лечению и эффективность проводимой терапии. В 2016 году в России зарегистрирован кальцимиметик второго поколения — этелкальцетид, не уступающий в эффективности цинакальцету и характеризующийся лучшей переносимостью [9, 10]. Ключевая особенность препарата — внутривенная лекарственная форма. Парентеральный путь его введения исключает фактор приверженности пациента к лечению.

Клинический случай. Приводим клиническое наблюдение больного М., 1978 г. р., с ТПН в исходе хронического гломерулонефрита смешанного типа. Программный гемодиализ проводится с 2016 года.

В 2017 году диагностируется ВГПТ тяжелой степени. Начат прием севеламера по 800 мг 3 раза в день.

В 2018 году выявлены аденомы ПЩЖ. Заключение УЗИ: в проекции ПЩЖ справа определяется округлое гипоэхогенное образование с четкими контурами размером 6×8 мм; в проекции ПЩЖ слева определяется неоднородное гипоэхогенное образование с четкими контурами размером 26×19 мм. Прием фосфат-биндера самостоятельно прекращен в связи с диспептическими явлениями.

В начале января 2019 года перенес закрытый перелом шейки левого бедра со смещением отломков и перелом 9 ребра слева. Выполнено оперативное лечение — тотальное бесцементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом Biomet. В конце января перенес закрытый перелом шейки правого бедра со смещением отломков и спонтанный перелом правой ключицы. Выполнено оперативное лечение — однополюсное биполярное цементное эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом Zimmer.

При рентгеновской остеоденситометрии от 31.01.2019: минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в проксимальных отделах правой бедренной кости составила 0,661 г/см, Z-критерий –2,3 SD, что ниже ожидаемого отклонения для текущего хронологического возраста. МПКТ в дистальном отделе правого предплечья в целом составила 0,531 г/см, Z-критерий –3,4 SD, что ниже ожидаемого отклонения для данного возраста. Выявлены лабораторные признаки тяжелого ВГПТ в рамках МКН-ХБП: уровень паратгормона составил 2820 пкг/мл, гиперкальциемия — 2,72 ммоль/л, гиперфосфатемия — 2,09 ммоль/л.

Применение кальцимиметиков позволяет повысить чувствительность ПЩЖ к регуляторному влиянию ионов кальция, тем самым уменьшить уровень паратгормона и снизить риск низкоэнергетических переломов. Парентеральный путь введения позволяет контролировать дозировку препарата и эффективность проводимого лечения

При рентгеновской остеоденситометрии от 25.09.2019: МПКТ в поясничном отделе позвоночника на уровне L₂–L₄ составила 68% от пиковой костной массы и 74% от популяционной нормы;

Z-критерий –2,4 SD, что соответствует нижней границе остеопении. Максимальные отрицательные значения выявлены в L₄ позвонке, Z-критерий –2,7 SD, что соответствует остеопорозу с высоким риском переломов (рис. 1).

От неоднократно предлагавшегося оперативного лечения по поводу аденом ПЩЖ больной отказался. Начата медикаментозная терапия цинакальцетом, которая сопровождалась диспептическими явлениями, вынудившими больного прекратить прием препарата. С мая 2019 года начато лечение внутривенным кальцимиметиком этелкальцетидом в дозе 5 мг 3 раза в неделю в конце каждого гемодиализа, с постепенным повышением дозы до максимальной — 15 мг 3 раза в неделю. С июля 2019 года отмечено снижение концентрации паратгормона, в августе 2019 года его уровень составил 1810 пкг/мл, а к 2020 году достиг 805 пкг/мл, при этом концентрация сывороточного кальция стабилизировалась на уровне 2,47 ммоль/л, фосфора — 1,62 ммоль/л. Переломы не рецидивировали, признаки внекостной кальцификации не документированы.

Заключение. Несмотря на наличие очевидных показаний к хирургическому лечению ВГПТ, применение кальцимиметиков позволяет повысить чувствительность ПЩЖ к регуляторному влиянию ионов кальция, тем самым уменьшить уровень паратгормона и снизить риск низкоэнергетических переломов. Парентеральный

путь введения позволяет контролировать дозировку препарата и эффективность проводимого лечения даже в случае низкой приверженности к лечению.

Литература / References

1. Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2019; 16:72–78. [Martynov SA, Shamkhalova MSh. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Medical Council*. 2019; 16:72–78. (In Russ)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-78-85.
2. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. *Остеопороз и остеопатии*. 2017; (20)1:32–38. [Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Lutsenko AS. Novel treatment options for secondary hyperparathyroidism in end-stage kidney disease patients on hemodialysis therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017; 20(1):32–38 (In Russ)]. doi: 10.14341/osteo2017126-33.
3. Николенко В.К., Бурыченко Б.П., Давыдов Д.В., Николенко М.В. Эндопротезирование при ранениях, повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2009. 356 с. [Nikolenko VK, Buryachenko BP, Davydov DV, Nikolenko MV. Endoprosthesis replacement at wounds, injuries and diseases of hip joint. Moscow: Medicine; 2009. 356 p (In Russ)].
4. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*. 2017; 21(4):30–39. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nephrology*. 2017; 21(4):30–39 (In Russ)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul; 7(1):1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
6. Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А. и др. Изменение минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой. *Военно-медицинский журнал*. 2019; 340(10):55–56. [Kryukov EV, Troyan VN, Rukavitsyn OA, et al. Change in bone mineral density in patients with multiple myeloma. *Military medical journal*. 2019; 340(10):55–56 (In Russ)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41341160>
7. Zu Y, Lu X, Song J, et al. Cinacalcet Treatment Significantly Improves All-Cause and Cardiovascular Survival in Dialysis Patients: Results from a Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44(6):1327–1338. doi: 10.1159/000504139.
8. Rodríguez M, Goodman WG, Liakopoulos V, et al. The Use of Calcimimetics for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism: A 10 Year Evidence Review. *Semin Dial*. 2015 Sep-Oct; 28(5):497–507. doi: 10.1111/sdi.12357.
9. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017 Jan 10; 317(2):146–155. doi: 10.1001/jama.2016.19456.
10. Friedl C, Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 1; 12:1589–1598. doi: 10.2147/DDDT.S134103.
11. Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. — М., 2021. 234 с. Доступно по: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/07/kr469_ckd и https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2

Сведения об авторах / Information about the authors:

Хорошилов Сергей Евгеньевич — д. м. н., заведующий отделением гемодиализа ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Sergei E. Khoroshilov** — MD, DSc, Head of the Hemodialysis Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, intensive@list.ru**. ORCID ID: 0000-0002-0427-8099, eLibrary SPIN: 7071-6642, Researcher ID: V-1770-2017

Беседин Станислав Викторович — врач-нефролог отделения гемодиализа ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Stanislav V. Besedin** — MD, nephrologist of the Hemodialysis Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Никулин Артём Вячеславович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Artem V. Nikulin** — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись поступила 04.08.2021

Потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии

Potential predictors of the immunotherapy effectiveness

УДК 615.37

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-63-69

Павлов А.В.¹, Смолин А.В.¹, Казаков С.П.^{1,2},
Соловей Т.Г.¹, Крюков Е.В.³

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

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

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Поиск новых предикторов эффективности иммунотерапии — клинически важная и быстро развивающаяся область иммуноонкологии. Существующие предикторы эффективности иммунотерапии (PD-L1, MSI-статус опухоли) далеко не всегда корректно предсказывают результат лечения. К тому же сложность, высокая цена и длительные сроки выполнения данных анализов приводят к тому, что обнаружение новых потенциальных биомаркеров в периферической крови, которые были бы более точными и доступными с технической и экономической точки зрения, представляет большой интерес и является объектом активных исследований.

В статье приведен обзор имеющейся на данный момент мировой литературы по теме потенциальных маркеров эффективности иммунотерапии с наиболее интересными, многообещающими исследованиями и промежуточными выводами. Клинические исследования с использованием различных анализов и платформ для мониторинга периферического иммунного статуса, освещенные в нашем обзоре, указывают на полезность данных контрольных точек иммунитета в качестве потенциальных прогностических показателей.

Ключевые слова: иммунотерапия, предикторы, контрольные точки иммунитета, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-18 (IL-18), интерферон гамма (IFN γ).



**Pavlov A.V.¹, Smolin A.V.¹, Kazakov S.P.^{1,2},
Solovey T.G.¹, Kryukov E.V.³**

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

² 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, Moscow, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense
Ministry, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. The development of novel predictors of immunotherapy efficacy is a clinically important and rapidly developing area. The currently existing predictors (PD-L1, MSI tumor status) do not always guarantee a positive treatment result. In addition, performing these analyses is characterized by the complexity, high cost, and long execution period. Thus, identifying potential new biomarkers in peripheral blood, which would be more accurate and accessible from a technical and economic point of view, is of great interest and is the object of active research. The article is a literature review of the currently available studies written worldwide on the topic of potential markers of the immunotherapy effectiveness. The most interesting and promising studies with intermediate conclusions are presented. We highlighted a number of clinical studies on the use of various assays and platforms for monitoring peripheral immune status. These studies point to the usefulness of these biomarkers as potential prognostic indicators.

Keywords: immunotherapy, predictors, immunity control points, interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), interferon-gamma (IFN γ).

Иммуноонкология — одна из наиболее сложных и бурно развивающихся в последние годы областей онкологии. Данное направление изучает сущность и особенности формирования противоопухолевой иммунной защиты, начиная от процессов распознавания и идентификации опухолевых антигенов до молекулярных клеточных механизмов «ускользания» опухолевых клеток от иммунного ответа. В настоящее время известно, что взаимоотношения клеток иммунной системы и опухоли представляют собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии, нарушение которого в ту или иную сторону предполагает соответствующее течение заболевания. Взаимодействие непосредственных участников процесса иммунного ответа — опухолевых клеток, их антигенов и клеток иммунной системы организма-хозяина, их гуморальных врожденных и адаптивных факторов — происходит в микросреде, которая образуется в результате процессов, происходящих между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток, таких как инфильтрирующие иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки. Главную роль в возможности взаимодействия вышеуказанных элементов системы иммунного ответа в опухолевом микроокружении отводят клеточным рецепторам, расположенным на иммунокомпетентных клетках, при непосредственном первичном участии внеклеточных сигнальных молекул — хемокинов, цитокинов, молекул адгезии, факторов роста и метаболических регуляторов.

Начиная с 2000-х годов рядом зарубежных авторов была разработана концепция «3E», которая включала в себя три стадии взаимоотношений иммунной системы и опухолевой прогрессии (см. рис. 1). При этом основными компонентами, гарантирующими взаимодействие опухоли и иммунной системы, были межклеточные взаимодействия трансформированных опухолевых клеток и достаточно большого количества иммунокомпетентных клеток врожденной и адаптивной иммунной системы, обеспечивающих защиту организма с помощью набора специализированных механизмов иммунного ответа [22]. Было выяснено, что процесс канцерогенеза в организме человека проходит три стадии: устранение, или наблюдение иммунной системы за возникновением рака (elimination); равновесие, или раковая персистенция (equilibrium); ускользание, или раковая прогрессия (escape).

Стало понятно, какие клетки иммунной системы принимают участие в этом процессе. Однако выяснилось, что при разных опухолях механизмы клеточного иммунного ответа могут быть разными, и это потребовало в последующие годы посвятить значительное время изучению типов опухолей и особенностей клеточного и межклеточного взаимодействия как

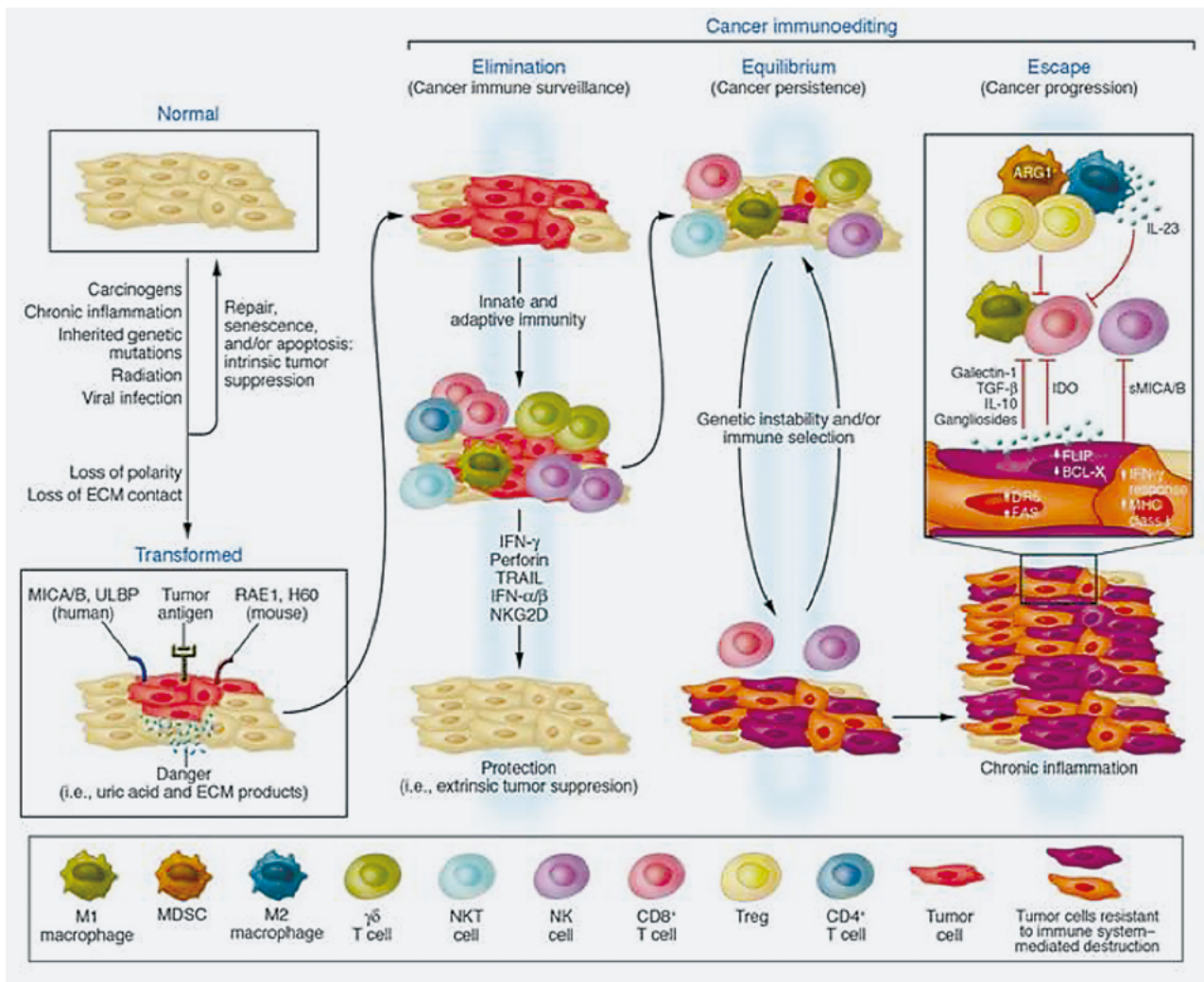


Рис. 1. Три стадии взаимоотношений иммунной системы и опухолевой прогрессии

Воздействие на контрольные точки (активационные и супрессорные) иммунитета — ключевой момент в терапии опухолей

между иммунокомпетентными клетками, так и между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы. По настоящее время изучается роль в опухолевом процессе сигнальных молекул. В то же время появилось понимание, что воздействие на контрольные точки (активационные и супрессорные) иммунитета — ключевой момент в терапии опухолей.

Изучение вышеописанных процессов и уяснение путей иммунорегуляции, механизмов ускользания от иммунного надзора позволяет выявить и реализовать новые терапевтические подходы для обеспечения современных стратегий лечения онкологических заболеваний. Действительно, за последние несколько лет иммунотерапия совершила революцию в лечении больных со злокачественными солидными опухолями, значительно улучшив его результаты. Многократное увеличение количества пациентов с распространенным опухолевым процессом и длительными ответами, а также достижение ремиссии заболевания у части из них укрепило позиции данного вида лечения в

клинических рекомендациях главных мировых онкологических сообществ.

Однако существующие сегодня предикторы эффективности иммунотерапии чекпойнт-ингибиторами (PD-L1, MSI-статус опухоли) далеко не всегда корректно предсказывают результат лечения и являются производными анализа только одного участника системы иммунного ответа. К тому же сложность, высокая цена и длительные сроки выполнения данных анализов в совокупности с вышесказанным приводят к тому, что обнаружение потенциальных новых биомаркеров, которые были бы более точными и доступными с технической и экономической точки зрения, представляет большой интерес и является объектом активных исследований.

Мы предполагаем, что в противоопухолевом иммунном ответе важны не только характеристики опухолевой ткани, но и различные внеклеточные сигнальные молекулы, описанные выше, а также популяции иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые являются гетерогенными и содержат в своем составе как клетки с противоопухолевой активностью, так и регуляторные клетки, способствующие опухолевой прогрессии. Значительное число клинических исследований продемонстрировало достоверную зависимость между количеством определенных популяций иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении и периферической крови — и общей продолжительностью жизни и продолжительностью безрецидивного периода у пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим в настоящем обзоре мы постарались уделить внимание наиболее интересным работам, посвященным выявлению новых предикторов эффективности иммунотерапии в составе периферической крови.

Изначально во многих исследованиях на данную тематику изучались изменения рутинных показателей крови в процессе иммунотерапии, так как данные маркеры часто получают в ходе обычной клинической помощи и они не требуют дополнительных затрат. Так, некоторые исследователи изучали роль сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и меланомой кожи, получавших ниволумаб или пембролизумаб, и показали, что повышенный уровень ЛДГ на исходном уровне коррелирует с низким уровнем ответа на иммунотерапию [1, 14].

Некоторые авторы утверждают, что высокий уровень эозинофилов и низкий уровень нейтрофилов до начала лечения ипилимумабом или пембролизумабом связаны с улучшением ответа на иммунотерапию у пациентов с меланомой [2, 20]. В свою очередь Nakaya A. и коллеги при ретроспективном анализе 101 пациента с немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб, выявили связь между отношением

нейтрофилов к лейкоцитам (NLR) и прогнозом пациентов: медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) у пациентов с $NLR < 3$ до лечения составляла 3,4 месяца, тогда как у пациентов с $NLR \geq 3$ — 2,9 месяца ($p=0,484$) [10].

Совершенствование лабораторных иммунохимических технологий, развитие проточной цитометрии и дальнейшие поиски клинически полезных маркеров привели к количественному анализу состава и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток и роли сигнальных молекул, прежде всего цитокинов, периферической крови у пациентов, получающих иммунотерапию. Оказалось, что в перспективе некоторые из показателей или их соотношения могут быть полезными как в диагностике и мониторинге, так и в качестве предикторов ответа на терапию. В частности, внимание исследователей привлекла гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток, которые в патологических условиях (опухолевый процесс) приобретают иммуносупрессорные свойства, — супрессорные клетки миелоидного происхождения, или миелоидные клетки-супрессоры (myeloid-derived suppressor cells, MDSC).

Так, исследование пациентов с распространенной меланомой ($n=209$), получавших ипилимумаб, показало, что исходно низкие показатели ЛДГ, абсолютного числа моноцитов и MDSC, высокие значения абсолютного числа эозинофилов, относительного количества лимфоцитов коррелировали с улучшением общей выживаемости [9]. Изучением тех же MDSC и T-регуляторных клеток у пациентов с меланомой III B/C стадии ($n=35$), получавших после оперативного вмешательства ипилимумаб, занимались Retseck J. и коллеги [5, 11, 13]. Исследование показало схожие результаты: более низкие исходные уровни T-регуляторных клеток и MDSC связаны с более высокой безрецидивной выживаемостью.

Tietze J. и коллеги пришли к выводу, что базовый уровень цитотоксических CD45RO+CD8+ T-клеток представляет собой многообещающий фактор в качестве биомаркера эффективности лечения ипилимумабом распространенной меланомы кожи [19]. В их исследовании пациенты ($n=30$) с нормальным исходным уровнем CD45RO+CD8+ T-клеток значительно чаще отвечали на лечение ипилимумабом.

Интересную работу представили Nonomura Y. и коллеги [12], показав, что раннее увеличение количества субпопуляции T-хелперных клеток — Th9, продуцирующих внутриклеточный интерлейкин-9 (IL-9), во время лечения ниволумабом было связано с улучшением клинического ответа у пациентов с метастатической меланомой.

Наличие корреляции между уровнями интерлейкинов, их соотношениями и различными состо-

яниями у пациентов с солидными опухолями свидетельствует о существенной роли цитокинов в сложных взаимоотношениях опухоли и иммунной системы у этой категории больных [15]. Примечательно, что в условиях нынешней пандемии COVID-19 немало публикаций было посвящено явлению «цитокинового шторма», который, кстати, имеет место и в рамках иммунного ответа на опухоль, — на это указывает как появление в легочной ткани очагов «матового стекла», характерное не только для COVID-19, но и для иммуноопосредованных пневмонитов на фоне терапии чекпойнт-ингибиторами, так и повышение уровней в периферической крови различного рода цитокинов, например, IL-6. Действительно, большое количество сообщений показало потенциальную полезность множества растворимых факторов крови, таких как

Примечательно, что в условиях нынешней пандемии COVID-19 немало публикаций было посвящено явлению «цитокинового шторма», который, кстати, имеет место и в рамках иммунного ответа на опухоль, — на это указывает как появление в легочной ткани очагов «матового стекла», характерное не только для COVID-19, но и для иммуноопосредованных пневмонитов на фоне терапии чекпойнт-ингибиторами, так и повышение уровней в периферической крови различного рода цитокинов, например, IL-6

трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), IL-6, IL-8 и IL-10 в качестве предикторов эффективности иммунотерапии [7, 8, 16, 18]. Повышенные сывороточные уровни интерферона гамма (IFN γ) и IL-18, а также пониженные уровни IL-6 были связаны с положительным эффектом от лечения злокачественных образований различных локализаций антителом против PD-L1 (MPDL3280A) [6].

Саяпина М. и коллеги [17] в поисках потенциальных маркеров иммунной системы, позволяющих судить об эффективности терапии ниволумабом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (n=20), установили, что факторами, благоприятно влияющими на выживаемость без прогрессирования заболевания, являются исходные уровни IL-17A и растворимой формы рецептора PD-1 (sPD-1) в сыворотке крови, исходно превышающие пороговые значения. К тому же исследователи установили, что отрицательным прогностическим фактором при проведении иммунотерапии стала исходно повышенная концентрация в сыворотке крови TGF- β 1 по сравнению с пороговым уровнем (20 нг/мл).

Аналогичные результаты получили Zhou J. и коллеги при изучении изменения концентрации растворимой формы рецептора PD-1 в крови у пациентов с метастатической меланомой на фоне лечения ипилимумабом: высокие концентрации sPD-L1 до начала лечения были связаны с быстрым прогрессированием заболевания. Однако повышение sPD-L1 через 5 месяцев лечения коррелировало с частичными ответами на лечение [21].

Di Noia V. и коллеги в своем исследовании [3] проанализировали сывороточные уровни амилоида А (SAA) как предиктора эффективности у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших лечение пембролизумабом. Исходный показатель SAA \leq порогового значения 29,9 мг/л был достоверно связан с более высоким RR (53,6 против 7,1%; OR 15,95% ДИ 1,72–130,7; p=0,009), более длительной PFS (17,4 против 2,1 мес; p<0,0001) и OS (не достигнута по сравнению с 7,2 мес; p<0,0001) по сравнению с пациентами, у которых был более высокий уровень SAA.

Весьма интересные предварительные данные получила группа исследователей во главе с Simoni Y. [23], заключающиеся в том, что пациенты с опухолями без мутаций EGFR и имеющие высокую плотность CD8+ Т-клеток в опухолевом микроокружении лучше реагируют на лечение пембролизумабом.

Большой анализ 262 больных метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом, провели Hannani D. и коллеги [4], установив, что исходные сывороточные концентрации растворимого CD25+ (sCD25) представляли собой независимый показатель общей выживаемости, причем высокие уровни

Учитывая сложность патогенеза злокачественных образований и не до конца понятные взаимоотношения разных форм опухоли и иммунной системы человека, полностью предсказать ответ при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек пока невозможно

sCD25 были связаны с резистентностью к терапии. На основании данного исследования авторы заявили о первом иммунологически значимом биомаркере, предсказывающем устойчивость к блокаде CTLA-4 (CD152) у пациентов с меланомой.

Petitprez F. и коллеги, глубоко изучая саркомы мягких тканей, выделили подгруппу пациентов с опухолями данной локализации, особенно богатыми В-клетками [24]. Данная группа продемонстрировала улучшение выживаемости и наилучший ответ на терапию пембролизумабом в клинических испытаниях фазы 2.

Заключение. Таким образом, учитывая сложность патогенеза злокачественных образований и не до конца понятные взаимоотношения разных форм опухоли и иммунной системы человека, полностью предсказать ответ при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек пока невозможно. Существующие сегодня предикторы эффективности иммунотерапии недостаточны для точной диагностики, мониторинга и прогнозирования ответа на терапию для всех пациентов с солидными опухолями.

Поиск предикторов эффективности иммунотерапии — клинически важная и быстро развивающаяся область. Освещенные в нашем обзоре клинические исследования с использованием различных анализов и платформ для мониторинга периферического состава клеточного звена иммунной системы указывают на пользу исследования данных контрольных точек на иммунокомпетентных клетках в качестве потенциальных прогностических показателей. Еще более сложно исследовать ткани солидных опухолей на предмет выявления количества и функциональной активности локализованных иммунокомпетентных клеток.

Количество публикаций на эту тему из года в год продолжает возрастать. Однако крайне важно не только оценить состав и функциональные свойства клеток иммунной системы, но и определить пороговые значения для диагностики и унификации методик при определении данных предикторов. К тому же клиническое внедрение данных лабораторных иммунологических исследований на основе анализа состава и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток и уровней сигнальных молекул в периферической крови потребует широкомасштабной проспективной проверки.

Литература / References

1. Diem S, Kasenda B, Spain L, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016 Feb 2; 114(3):256–61. doi: 10.1038/bjc.2015.467.
2. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol*. 2016 Apr; 27(4):732–8. doi: 10.1093/annonc/mdw016.
3. Di Noia V, D'Argento E, Pilotto S, et al. Blood serum amyloid A as potential biomarker of pembrolizumab efficacy overexpressing PD-L1: results of the exploratory "FoRECAT" study. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Jun; 70(6):1583–1592. doi: 10.1007/s00262-020-02788-1.
4. Hannani D, Vétizou M, Enot D, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25. *Cell Research*. 2015 Feb; 25(2):208–24. doi: 10.1038/cr.2015.3.
5. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019 Mar; 19(3):133–150. doi: 10.1038/s41568-019-0116-x.
6. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014 Nov 27; 515(7528):563–7. doi: 10.1038/nature14011.
7. Hojbjerg L, Bastholt L, Johansen JS, et al. Serum interleukin-6 as a prognostic biomarker in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2012 Aug; 22(4):287–93. doi: 10.1097/CMR.0b013e3283550aa5.
8. Lee EY, Kulkarni RP. Circulating biomarkers predictive of tumor response to cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019 Oct; 19(10):895–904. doi: 10.1080/14737159.2019.1659728.
9. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Jun 15; 22(12):2908–18. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.
10. Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol*. 2018 Aug; 23(4):634–640. doi: 10.1007/s10147-018-1250-2.
11. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, et al. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive

- potential? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 27; 7(1):325. doi: 10.1186/s40425-019-0799-2.
12. Nonomura Y, Otsuka A, Nakashima C, et al. Peripheral blood Th9 cells are a possible pharmacodynamic biomarker of nivolumab treatment efficacy in metastatic melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2016 Oct 18; 5(12):e1248327. doi: 10.1080/2162402X.2016.1248327.
13. Retsek J, Nasr A, Lin Y, et al. Long term impact of CTLA4 blockade immunotherapy on regulatory and effector immune responses in patients with melanoma. *J Transl Med*. 2018 Jul 4; 16(1):184. doi: 10.1186/s12967-018-1563-y.
14. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab with Tumor Response and Survival Among Patients with Advanced Melanoma. *JAMA*. 2016 Apr 19; 315(15):1600–9. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
15. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(4):514–8. [Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors. *Clinical oncohematology*. 2017; 10(4):514–8. (In Russ)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518.
16. Sanmamed MF, Perez–Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1; 28(8):1988–1995. doi: 10.1093/annonc/mdx190.
17. Саяпина М.С., Савелов Н.А., Любимова Н.В. и др. Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018; 14(1):16–27. [Sayapina MS, Savyolov NA, Lyubimova NV, et al. Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Urology*. 2018; 14(1):16–27 (In Russ)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-16-27.
18. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015 Sep 15; 3:39. doi: 10.1186/s40425-015-0081-1.
19. Tietze JK, Angelova D, Heppt MV, et al. The proportion of circulating CD45RO+CD8+ memory T cells is correlated with clinical response in melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2017 Apr; 75:268–279. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.031.
20. Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15; 22(22):5487–5496. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127.
21. Zhou J, Mahoney KM, Giobbie–Hurder A, et al. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res*. 2017 Jun; 5(6):480–492. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0329.
22. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007 May; 117(5):1137–46. doi: 10.1172/JCI31405.
23. Simoni Y, Becht E, Fehlings M, et al. Bystander CD8+ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates. *Nature*. 2018 May; 557(7706):575–579. doi: 10.1038/s41586-018-0130-2.
24. Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature*. 2020 Jan; 577(7791):556–560. doi: 10.1038/s41586-019-1906-8.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Павлов Алексей Владимирович — врач-онколог 25-го онкологического отделения радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Alexey V. Pavlov** — MD, oncologist of the 25th oncological department of the Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, pavlov2107@yandex.ru**. ORCID ID: 0000-0003-0614-5705.

Смолин Алексей Владимирович — к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexey V. Smolin** — MD, PhD, Head of the Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Казakov Сергей Петрович — д. м. н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики, главный лаборант ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; заведующий кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия / **Sergei P. Kazakov** — MD, DSc, docent, Head of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, chief laboratory assistant, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia; Head of the Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, 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, Moscow, Russia.

Соловей Татьяна Геннадьевна — заведующая 25-м онкологическим отделением радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Tatyana G. Solovey** — Head of the 25th Oncology department of the Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Крюков Евгений Владимирович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генерал-майор медицинской службы, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия / **Evgeniy V. Kryukov** — MD, DSc, correspondent member of the Russian Academy of Science, Professor, Major General of the medical service, Head of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись поступила 28.04.2021

**Требования к рукописям,
представляемым в
«Медицинский вестник
Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко»**

**mos
pital**

Общие правила

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

1. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, клинические исследования, краткое сообщение.
2. Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным в иных изданиях. При выявлении нарушения (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 сервисов <https://www.antiplagiat.ru> и <https://www.plagiarism.org> для русско- и англоязычных текстов соответственно.
3. Все статьи оцениваются независимым(-и) рецензентом(-ами), после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации или отклонении представленной рукописи.
4. Оформление рукописей должно отвечать Единым требованиям к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) и ВАК и правилам представления журналов в РИНЦ. В материалах статьи не должны использоваться фамилии, инициалы пациентов, номера историй болезни и прочие данные, позволяющие идентифицировать участников исследования.
5. Оригинальное научное исследование обязательно должно содержать полноценные разделы: Актуальность, Цель, Материал и методы, Результаты, Выводы, Литература.
6. Клиническое исследование обязательно должно содержать разделы: Введение, Цель, Клинический случай (включая диагностический поиск с подробным представлением результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение и последующее ведение), Выводы, где подчеркиваются основные моменты и/или возможности для клинической практики.
7. Редакция оставляет за собой право литературного редактирования статей, не оказывающего влияния на содержание, а также на переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.
8. К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

9. Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов: поддержка исследования коммерческими компаниями (указать роль спонсора в выполнении исследования и в принятии решения о публикации результатов); нефинансовые связи, имеющие отношение к подаваемой к печати статье. Об отсутствии конфликта интересов также следует сообщить после текста статьи: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
10. При предоставлении рукописи в редакцию журнала автор(ы) передает(ют) 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.

Оформление

Статья направляется в редакцию в пакете следующих документов (распечатанный экземпляр и его электронный вариант):

- заявление о подаче статьи к публикации, подписанное всеми авторами и завизированное руководителем учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа;
- статья в формате *.doc, *.docx;
- иллюстрации;
- литература (примечательный список).

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан на одной стороне листа формата А4 без переносов. Шрифт Times New Roman, кегль 14, цвет шрифта черный, межстрочный интервал 1,5, отступ (красная строка) — 1,5 см.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Для подписей к рисункам и текста таблиц шрифт Times New Roman, кегль 12. Кавычки типографские («»), тире длинное (—). Все страницы за исключением первой должны быть пронумерованы.

На первой странице указываются:

- универсальный десятичный код (УДК);
- тип статьи (оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения, краткое сообщение);
- название статьи на русском и английском языках;
- инициалы и фамилии всех авторов с указанием наименования организации(-й), где выполнена работа (на русском и английская транслитерация);
- ученая степень;
- ученое звание;
- должность;
- телефон и электронный адрес автора, уполномоченного для связи с редакцией.

Пример:

Иванов Иван Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделением... ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / Ivan I. Ivanov — MD, DSc, Professor, Head of the... Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Евгенова Евгения Евгеньевна — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / Evgenia E. Evgenova — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, +792380648732; eeevgenova@yandex.ru, ORCID ID: 0000-000-1234-5678, eLibrary SPIN: 1234-5678, Researcher ID: V-1770-2017;

- резюме (объемом 200–250 слов) с изложением основных результатов, новых и важных аспектов исследований и наблюдений (аббревиатуры не допускаются);
- перевод резюме на английский;
- 8–10 ключевых слов на русском языке (аббревиатуры не допускаются);
- перевод ключевых слов на английский.

Обращаем ваше внимание на то, что именно перевод резюме является основным источником информации для индексации работы в международных поисковых системах. Как правило он служит единственным источником информации о содержании статьи для зарубежных ученых и специалистов.

Рекомендуем особенно тщательно описывать материал и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

Структура статьи

Оригинальная и обзорная статьи обязательно должны содержать разделы:

11. Введение.
12. Цели и задачи.
13. Материал и методы.
14. Результаты и обсуждение.
15. Заключение (выводы).
16. Литература.

Клинические наблюдения оформляются согласно рекомендациям CARE (<http://care-statement.org>).

Объем статьи

- Общий объем оригинальной статьи и обзоров, включая библиографический список, таблицы и подписи к рисункам, не должен превышать 15 страниц формата А4.
- Клинические исследования — 7 страниц.
- Краткое сообщение — 5 страниц.

Иллюстрации

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки взяты из опубликованных статей, необходимо указать оригинальный источник.

Рисунки, схемы, микрофотографии и фотографии в электронном виде должны быть представлены в форматах *.jpeg, *.gif или *.png (с разрешением не менее 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белом, сером, цветном. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба или сопровождаться подписями с указанием увеличения. Символы, стрелки или буквы на микрофотографиях должны быть контрастными по сравнению с фоном. Фотографии людей (если люди на них узнаваемы) должны сопровождаться письменным разрешением на их публикацию.

Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Все иллюстрации обозначаются как «Рис. ...» и нумеруются последовательно в соответствии с порядком их первого упоминания в тексте. За первым упоминанием в тексте отдельной строкой следуют подрисовочные подписи.

Таблицы

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения.

Шрифт для текста таблиц Times New Roman, кегль 12. Фототаблицы не принимаются. Нумерация таблиц последовательная, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название, как и каждый ее столбец (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Рекомендуется указывать, какие статистические меры использовались для отражения изменчивости данных, например, стандартное отклонение или ошибка средней.

Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся в системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом упоминании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках.

Литература

Список литературы должен содержать не более 30 источников в оригинальных статьях; в обзорных — не более 50; в других материалах — не более 15.

Библиографические ссылки на первоисточники в тексте даются цифрами в квадратных скобках в порядке их упоминания, библиографический список приводится в конце статьи. Документы (приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, положения, постановления, нормативы, Федеральные законы, Санитарно-эпидемиологические правила) указываются сносками в тексте.

Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, нумеруются в соответствии с первым упоминанием в тексте.

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. Недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (свыше 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводятся не более четырех фамилий авторов. Если авторов 5 и более, то упоминаются только первые три, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». Если упоминаются и редакторы, то после их фамилии и инициалов ставится запятая, а затем пишется «ред.» или «ed» (в зарубежных источниках).

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычного журнала следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной (по ГОСТ Р 7.0.5-2008) и сразу следующей ней в квадратных скобках [...] латиноязычной (AMA style).

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — doi), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт помимо doi автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi.

Пример:

Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

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

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и др.), название должно быть указано в оригинальном виде:

Пример:

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinstudentene. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002; 122(8):785–787 (In Norwegian).

Если статья написана на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т. д. и при этом есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи, отыскав статью на eLibrary.ru.

Пример:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1):23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011(1):23–31 (In Russ)].

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно

оформленной ссылки в оригинальном написании. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>):

Пример:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1):23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2011; (1):23–31 (In Russ)].

Примеры оформления ссылок

Статьи в журналах

Русскоязычная / англоязычная статья

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 58(4):91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010; 62(4):91–103 (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(4):284–287.

Книги и монографии

У книги один или несколько авторов

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008 (In Russ)].

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by Akovbyan VA, Prokhorenkov VI, Sokolovskiy EV. Moscow: Media Sfera; 2007 (In Russ)].

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, van Dorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Глава в книге

Эткинд А.А. Остатки чужих тел. В кн.: *Природа зла. Сырье и государство*. — М.: Новое литературное обозрение, 2020. С. 72–108.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002, p. 93–113.

Материалы конференций

Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi»; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференций

Рогожина К.К. Социально-психологические характеристики российских собственников. В кн.: *Экономическая психология: материалы V науч.-практ. конф.* Иркутск, 2005. — Иркутск: БГУЭП, 2005. С. 127–132.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

Научный или технический отчет (обязательно указание организации, проводящей исследование)

Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование Энтропия. — М., 2019.

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). *Health monitoring on vibration signatures. Final report*. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. *Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus*. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National

Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

Диссертации

Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Патенты

Патент РФ на изобретение №2193864/10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. [Patent RUS №2193864/10.12.02. Byul. №34. Gazazyan MG, Ponomareva NA, Ivanova OY. Sposob rannei diagnostiki vtorichnoi platsentarnoi nedostatochnosti (In Russ)]. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml. Ссылка активна на 12.12.2014.

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Другие публикуемые материалы

Мультимедиа-материалы

Протокол исследования больных с нарушениями сна (архив). [Protokol issledovaniya bol'nykh s narusheniyami sna (archiv) (In Russ)]. Доступно по: <http://sleepmed.ru/protissl.zip>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

Законодательные документы

Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii» (In Russ)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323->

[fz-ot-21-noyabrya-2011-g](#). Ссылка активна на 12.12.2014.

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Электронные материалы

Публикации в электронных версиях журналов

Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111(9):10–18. [Poluektov MG. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011; 111(9):10–18 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

ЛЮБЫЕ источники с цифровым идентификационным номером (Digital Object Identifier - DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

Монографии, опубликованные в интернете

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Отдельные интернет-страницы

ronc.ru/council [интернет]. Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина РАМН [доступ от 21.03.2012]. Доступ по ссылке <http://www.ronc.ru/council>



ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE) / DOI:10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК ГВКГ им. Н.Н. БУРДЕНКО. Научно-практическое издание. Тираж 1000 экз. Формат: 60–90 1/8. Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 10 июля 2020 г. ПИ № ФС77-78674. Периодичность: 4 раза в год. Подписано в печать 13.10.2021.

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

Редакция: 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3. Тел.: +7 499 263 5555, доб. 4509, 4512, 4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа. Электронные версии выпущенных номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com. Целевая аудитория: врачи различных клинических дисциплин, организаторы здравоохранения, врачи смежных специальностей, ординаторы, аспиранты. Журнал распространяется бесплатно. 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 опубликованных материалах, несут авторы статей. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов статей. Производство журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»: Издательский дом «Лидер Мнений». 125183, Москва, ул. Лихоборские Бугры, д. 6, оф. 30. Тел.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Директор издательства: Анна Гурчиани. Выпускающий редактор: Светлана Еписеева. Дизайн-макет, верстка: Елена Маппырова.

MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO. Scientific and practical edition.

Circulation 1000 copies. Format: 60–90 1/8. Certificate of registration of mass media PI number FS77-78674 on July 10, 2020. The Bulletin is published quarterly. Signed for printing 13.10.2021.

Founder: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.

Editorial board: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Hospital sq. 3105229, Moscow, Russia. Phone: +7 499 263 5555, +4509, +4512, +4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy.

Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com.

Target audience: doctors of various clinical disciplines, health care organizers, doctors of related specialties, residents, postgraduates. The journal is distributed free.

The whole or partial reproduction of the material published in the Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko is permitted only with the written authorization of the publisher. The credibility and accuracy of published material are sole responsibility of their authors. The opinions expressed in the articles may or may not coincide with those of the editors.

Journal production "Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko": Publishing house "Opinion Leader". 125183, Moscow, Likhoborskie Bugry st., 6, # 30. Tel.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Director of the publishing house: Anna Gurchiani. Issuing editor: Svetlana Episeeva. Design & layout: Elena Mappyrova.