



*Кл. Павлов*

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo  
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief  
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVI · № 3 · 2019

SAINT PETERSBURG  
2019

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXVI · № 3 · 2019

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2019

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор** – *Багненко Сергей Фёдорович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### **Заместители главного редактора** –

*Звартау Эдвин Эдуардович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Полушин Юрий Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Ответственный секретарь** – *Хрусталеv Максим Борисович*, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Аль-Шукри Сальман Хасунович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Афанасьев Борис Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, директор Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранова Елена Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранцевич Евгений Робертович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Беженарь Виталий Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Витрищак Алина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Вишняков Николай Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Дулаев Александр Кайсинович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

*Захаренко Александр Анатольевич* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии

и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Илькович Михаил Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Исаева Елена Рудольфовна* – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Карпищенко Сергей Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Корольков Андрей Юрьевич* – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Лиознов Дмитрий Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Мельникова Елена Валентиновна* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

*Незнанов Николай Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Петрищев Николай Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Потапчук Алла Аскольдовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Пчелина Софья Николаевна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Резник Олег Николаевич* – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Рыбакова Маргарита Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патоло-

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

гической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Семёнов Дмитрий Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Смирнов Алексей Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Тец Виктор Вениаминович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Томсон Владимир Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Толоян Арег Артемович* – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Трофимов Василий Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Черebilло Владислав Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Шляхто Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

*Яременко Андрей Ильич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Yekaterina Zueva* – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

*Dr. Igor Jouline* – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

*Э. К. Айламазян* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*Ю. С. Астахов* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*В. Л. Быков* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. А. Воробьев* – акад. РАН (Москва)

*Г. И. Воробьев* – акад. РАН (Москва)

*А. М. Дыгай* – д-р мед. наук, проф. (Томск)

*Н. В. Корнилов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Т. Луценко* – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

*Л. В. Поташов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Р. Сапин* – акад. РАН (Москва)

*С. Б. Середенин* – акад. РАН (Москва)

*А. А. Скоромец* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*М. М. Соловьев* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. С. Тиганов* – акад. РАН (Москва)

*И. С. Фрейдлин* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*Н. А. Яицкий* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*Г. Г. Лежава* – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

*Jan M. van Ree* (Нидерланды)

*F. De Rosa* (Италия)

*George E. Woody* (США)

*James A. Hoxie* (США)

*Ian Frank* (США)

*A. Zander* (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief –

*S. F. Bagnenko*, Dr. Sci. (Med.), prof.  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Deputy Editor –

*E. E. Zvartau*, Dr. Sci. (Med.), prof.

### Deputy Editor –

*Yu. S. Polushin*, Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Executive Secretary –

*M. B. Khrustalev*, Cand. Sci. (Med.)

*S. Kh. Al-Shukri* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*B. V. Afanasiev* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*E. I. Baranova* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*E. R. Barantsevich* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*V. F. Bezhenar* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. A. Vitrischak* – Cand. Sci. (Med.)  
*N. I. Vishniakov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. K. Dulaev* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. A. Zakharenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*M. M. Ilkovich* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*E. R. Isaeva* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*I. B. Jouline* – Cand. Sci. (Biol.)  
*Ye. E. Zueva* – Dr. Sci. (Med.)  
*S. A. Karpischenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. Yu. Korolkov* – Dr. Sci. (Med.)  
*D. A. Lioznov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*E. V. Melnikova* – Dr. Sci. (Med.)  
*N. G. Neznanov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*N. N. Petrishchev* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. A. Potapchuk* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*S. N. Pchelina* – Dr. Sci. (Biol.)  
*O. N. Reznik* – Dr. Sci. (Med.)  
*M. G. Rybakova* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*D. Yu. Semjonov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. V. Smirnov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*V. V. Tez* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*V. V. Tomson* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*A. A. Totolian* – Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences  
*V. I. Trofimov* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*V. U. Cherebillo* – Dr. Sci. (Med.), prof.  
*E. V. Shliakhto* – Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences  
*A. I. Yarjomenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

## EDITORIAL COUNCIL

*E. K. Ailamazyan* – Academician, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)  
*Yu. S. Astakhov* – prof. (Saint Petersburg)  
*V. L. Bykov* – prof. (Saint Petersburg)  
*A. A. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)  
*G. I. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)  
*A. M. Dygai* – prof. (Tomsk)  
*N. V. Kornilov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)  
*M. T. Lytsenko* – prof. (Blagoveshchensk)  
*L. V. Potashov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)  
*M. R. Sapin* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)  
*S. B. Seredenin* – academician RAS (Moscow)  
*A. A. Scoromets* – academician RAS  
(Saint Petersburg)  
*M. M. Solovjov* – prof. (Saint Petersburg)  
*A. S. Tiganov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)  
*I. S. Freidlin* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)  
*N. A. Yaitsky* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Saint Petersburg)  
*G. G. Lezhava* – prof. (Tbilisi)  
*Jan M. van Ree* (Netherlands)  
*F. De Rosa* (Italy)  
*George E. Woody* (USA)  
*James A. Hoxie* (USA)  
*Ian Frank* (USA)  
*A. Zander* (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Исторический материал

Журавлев А. А.

ПЕРВЫЕ ИНОСТРАННЫЕ СТУДЕНТЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ЖЕНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ В НАЧАЛЕ XX СТОЛЕТИЯ ..... 9

Хубулава Г. Г., Сизенко В. В., Лукьянов Н. Г., Ахадов Р. А., Олексюк И. Б., Журавлев А. А., Навалиев Ю. М.

П. А. КУПРИЯНОВ И ЕГО РАБОТА В ПЕРВОМ ЛЕНИНГРАДСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ: «С ГЛУБОКИМ ПРОНИКНОВЕНИЕМ В ДЕТАЛИ ИЗБРАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ» .....15

## Обзоры и лекции

Бечвая Г. Т., Василевский Д. И., Ахматов А. М., Ковалик В. В.

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНЫХ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ (обзор литературы) .....20

Голубев К. В., Топузов Э. Э., Олейник В. В., Стучевская Т. Р., Горчаков С. В.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМЫ (обзор литературы) .....25

Неофидов Н. А., Тотолян Н. А., Шумилина М. В., Скоромец А. А., Евдошенко Е. П.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (обзор литературы) .....31

Баранова Е. И., Ионин В. А., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА (обзор литературы) .....43

## Оригинальные работы

Мушгин Н. Е., Цед А. Н., Дулаев А. К., Леднев А. А., Ильющенко К. Г., Шмелев А. В.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА И КОНЪЮГИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ .....57

Черebilло В. Ю., Курнухина М. Ю.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С МЕНИНГИОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ .....64

Андреев В. В., Баранцевич Е. Р., Сычев А. И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ .....70

Шевко В. Г., Галас М. А., Галанкин Т. Л., Колбин А. С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ .....78

## В помощь практическому врачу

Гавриченко А. В., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Смочилин А. Г., Федорова В. С., Гапешин Р. А.

БУЛЬБОСПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (БОЛЕЗНЬ КЕННЕДИ): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ .....86

Правила для авторов .....94

# CONTENTS

## Historical materials

Zhuravlyov A. A.

FIRST FOREIGN STUDENTS IN WOMEN'S MEDICAL INSTITUTE  
OF SAINT PETERSBURG AT THE BEGINNING OF THE 20<sup>TH</sup> CENTURY..... 9

Khubulava G. G., Sizenko V. V., Luk'yanov N. G., Akhadov R. A., Oleksyuk I. B., Zhuravlyov A. A., Navaliev I. M.

P. A. KUPRIYANOV AND HIS WORK AT THE FIRST MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD:  
«WITH DEEP INSIGHT INTO THE NUANCES OF THE CHOSEN SPECIALTY» .....15

## Reviews and lectures

Bechvaya G. T., Vasilevsky D. I., Ahmatov A. M.

PRINCIPLES OF SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT HIATAL HERNIAS (review of literature) ....20

Golubev K. V., Topuzov E. E., Oleinik V. V., Stuchevskaya T. R., Gorchakov S. V.

GENERAL PRINCIPLES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS  
OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY (review of literature) .....25

Neofidov N. A., Totolyan N. A., Shumilina M. V., Skoromets A. A., Evdoshenko E. P.

THE EFFECT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS  
(review of literature) .....31

Baranova E. I., Ionin V. A., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V.

SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION  
AND HIGH RISK OF STROKE (review of literature) .....43

## Original papers

Mushtin N. E., Tsed A. N., Dulaev A. K., Lednev A. A., Iljushenko K. G., Shmelev A. V.

APPLICATION OF DESMOPRESSIN AND CONJUGATED ESTROGENS TO REDUCE  
THE VOLUME OF BLOOD LOSS DURING ARTHROPLASTY OF THE HIP JOINT  
IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE .....57

Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu.

A STUDY OF PATIENTS' QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER RESECTIONS  
OF BRAIN MENINGIOMA .....64

Andreev V. V., Barantsevich E. R., Sychev A. I.

EFFECTIVENESS OF LOCAL INJECTIVE THERAPY USE  
FOR LUMBOSACRAL PAIN SYNDROMES .....70

Shevko V. G., Galas M. A., Galankin T. L., Kolbin A. S.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING AGENTS .....78

## Practical guidelines

Gavrichenko A. V., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Smochilin A. G., Fedorova V. S., Gapeshin R. A.

SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY (KENNEDY'S DISEASE): CASE DESCRIPTION .....86

Regulations for authors .....94



© CC BY A. A. Журавлев, 2019  
УДК 378.961(470.23-2):378.193(091)  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-9-14

**А. А. Журавлев\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПЕРВЫЕ ИНОСТРАННЫЕ СТУДЕНТЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ЖЕНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ В НАЧАЛЕ XX СТОЛЕТИЯ

Поступила в редакцию 05.09.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

Рассматривается вопрос об учебе в Женском медицинском институте первых иностранных подданных. На не используемом никем материале рассматривается их зачисление в институт и учеба. Это был один из первых опытов учебного сотрудничества с представительницами других стран. Часть иностранок были втянуты в водоворот российских событий 1917 – 1921 гг. и оставались в стране до 1923 г.

**Ключевые слова:** Министерство иностранных дел, Женский медицинский институт, иностранные подданные

**Для цитирования:** Журавлев А. А. Первые иностранные студенты в Санкт-Петербургском Женском медицинском институте в начале XX столетия. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):9 – 14. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-9-14.

\* **Автор для связи:** Александр Алексеевич Журавлев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: crane\_62@mail.ru.

**Aleksander A. Zhuravlyov\***

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## FIRST FOREIGN STUDENTS IN WOMEN'S MEDICAL INSTITUTE OF SAINT PETERSBURG AT THE BEGINNING OF THE 20<sup>th</sup> CENTURY

Received 05.09.19; accepted 28.10.19

### Summary

The article is about the first foreign students in Women's Medical Institute. The issue of their admission to the Institute was considered based on the material not had been used by anyone. This was one of the first experiences of educational cooperation with representatives of other countries. A part of the foreigners was drawn into the maelstrom of the Russian events of 1917 – 1921, and remained in the country until 1923.

**Keywords:** Ministry of Foreign Affairs, Women's Medical Institute, foreign nationals in Russia

**For citation:** Zhuravlyov A. A. First foreign students in Women's Medical Institute of Saint Petersburg at the beginning of the 20<sup>th</sup> century. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):9 – 14. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-9-14.

\* **Corresponding author:** Aleksander A. Zhuravlyov, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: crane\_62@mail.ru.

В юбилейном издании, посвященном 100-летию Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, отмечено, что «кроме советских граждан институт с 1945 г. обучает профессии врача и граждан других государств. Первоначально это были единичные учащиеся,

в основном из стран Восточной Европы. Постепенно количество иностранных учащихся стало увеличиваться: с 1970-х гг. возросло с 40 человек в год до 100 человек и более» [1, с. 35]. В начале XXI столетия число студентов из других стран возросло еще больше. Но следует отметить, что прием

иностранцев в учебное заведение имеет гораздо более раннюю историю. Знакомая с отчетами института, в которых указывался состав слушательниц, мы встречаем данные и об иностранных учащихся. В год перехода института в государственное распоряжение указано «иностранцев подданных — 4» [2, л. 15об.]. В 1916 г. числилось только 2 слушательницы [3, л. 39]. Таким образом, первые иностранные учащиеся появились одновременно с созданием Женского медицинского института.

Формируя систему высшего образования, государство заботится о решении внутренних задач. Прежде всего, это подготовка необходимых специалистов в необходимой области. Создание в столице Российской империи Женского медицинского института решало две основные задачи. Во-первых, подготовка женщин врачей в двух основных видах медицинской деятельности — педиатрия и акушерство-гинекология. Во-вторых, предоставление женщинам получать высшее образование давало возможность разрешить ситуацию с борьбой женщин за эмансипацию. Следует отметить, что у вновь создаваемых учебных заведений отсутствовал авторитет в научном и педагогическом мире, и, как следствие, в него поступали только подданные Российской империи. Со временем, когда авторитет и заслуги преподавателей и выпускников становились общеизвестными и значимыми в научном мире, в него стремились попасть представители из других стран. Хотя не будем забывать, что в тот период образование было платным, и это часто становилось преградой для получения образования. Совершенно обратная ситуация оказалась с Женским медицинским институтом.

Российская империя на протяжении всего XIX столетия проводила политику «панславизма», в том числе и поддержки в борьбе за независимость балканских славян. При 1-м департаменте Министерства иностранных дел была сформирована Комиссия по образованию в России южных славян. С тем, чтобы упрочить влияние России в Балканских странах, Министерство иностранных дел решило направлять представителей южнославянских народов в Женский медицинский институт. Средства на их обучение предоставляло Министерство иностранных дел, т. е. их образование оплачивалось из государственной казны. Для поступающих иностранных подданных распространялись такие же требования, как для поступающих в институт российских подданных. Они обязаны были предоставить метрические свидетельства (в институт принимали женщин в возрасте от 19 до 28 лет), копию аттестата, свидетельство о благонадежности, фотографии и согласие родственников на обучение. Так, Болгарское дипломатическое агентство в феврале 1905 г. выдало свидетельство П. Хаджи-Райновой. В нем указывалось: «Происходит из хорошей и известной семьи, и что она

очень благонадежна» [4, л. 7]. При ее поступлении в 1913 г. Д. Попович, ее брат подпоручик 2-го Финляндского стрелкового полка, написал, что «не возражает против поступления в Женский медицинский институт сестры Дианки Попович» [5, л. 10].

Первой слушательницей была подданная Сербии К. Новичич, Министерство заплатило за нее 90 рублей, за слушание лекций [6, л. 1]. Но осенью 1897 г. она выехала на Родину по болезни, и к ноябрю 1898 г. институт не имел о ней никаких сведений. Вскоре было получено сообщение, что К. Новичич скончалась 16 ноября 1898 г. в Белграде [6, л. 15]. Первая попытка не увенчалась успехом. На следующий год была зачислена с 1 апреля София Лешевич, и в 1899 г. Станислава Стефанович, сербские подданные. Вероятно, обучение им давалось с трудом, поскольку в сентябре 1900 г. директор института Д. О. Отт направил в Комиссию по образованию в России южных славян сообщение: «София Лешевич и Станислава Стефанович выбыли из числа слушательниц института, как не выдержавшие экзамены после двухлетнего пребывания на одном курсе» [6, л. 26]. История Станиславы Стефанович представляет интерес, так как она впервые подавала прошение в институт в 1897 г., отмечая, что окончила Киевскую женскую гимназию. В отличие от своей подруги, она сумела восстановиться в институте и завершить образование в 1906 г. [7, л. 11]. Одной из тех, кто поступил в институт в конце XIX столетия, была Василла Николаевна Енчева. Интерес для читателей представляет ее автобиография, мы позволим себе привести некоторые фрагменты: «Родилась в 1878 г. 17 января в г. Руцук (г. Русса, как его называют болгары) в Северной Болгарии. Первые годы своей жизни провела в родной многочисленной семье. Шести лет меня отдали в народную школу, обучение в которой считалось обязательным для детей обоего пола (со времени освобождения Болгарии). Курс в народной школе трехгодичный, здесь я приобрела элементарные познания по болгарскому языку, арифметике, Закону Божьему, естествоведению, отечеству ведению, черчению, гимнастике и рукоделию». В дальнейшем в ее жизни произошли изменения. «Только что, я кончила все классы народной школы и должна была поступать в первый класс девического училища, (гимназий тогда не существовало даже в Руцук), как мой брат, опора семейства, был расстрелян, так что у меня отнималась всякая возможность продолжать дальнейшее свое воспитание и образования. Но тут на помощь явилась моя двоюродная сестра, которая увезла меня и мою старшую сестру в Россию, где при содействии Славянского благотворительного общества поместила нас в Саболевский дом призрения сирот в городе Ярославле. После 8-месячной подготовки по элементарным предметам, я выдержала экзамен и поступила в первый

класс ярославской Мариинской гимназии». После окончания гимназии она планировала получить диплом учительницы и уехать в Болгарию, с тем чтобы работать и помогать семье. В течение года она ожидала получение свидетельства, но, не получив его, решила продолжить образование в России. В завершении своей автобиографии она пишет: «Приехала в Петербург, обратилась в министерство иностранных дел за стипендией в Женский медицинский институт, откуда получила благоприятный результат» [8, л. 3 – 5]. Отметим, что она успешно обучалась в институте, полностью завершив обучение первой части. Она сдала все экзамены на «успешно» и «весьма успешно» и только по курсу «Ботаники» имела оценку «посредственно» [8, л. 8]. В последующем она успешно закончила два курса, но по непонятным причинам не завершила обучение в институте.

Тем не менее Комиссия продолжала направлять девушек на учебу в институт, но проводила отбор претенденток. В июле 1900 г. было направлено сообщение, что направляется в институт подданная Болгарии Славка Минкова. «Названная славянская уроженка с успехом окончила курс Левашевского пансиона в Киеве и известна комиссии с лучшей стороны. Славка Минкова племянница состоящего при министре народного просвещения чиновника особых поручений действительного статского советника Минкова, оказавшего немало услуг на поприще воспитания в России славянского юношества» [6, л. 29].

Иностранные подданные жили в России многие годы. Они попадали в различные жизненные ситуации, в том числе и не очень приятные. Так, сохранились документы об отравлении болгарской подданной Параскевы Георгиевны Табаковой [9, л. 11 – 20]. Революционные события 1905 – 1907 гг. приостановили поток желающих обучаться в Женском медицинском институте иностранок, но с началом нормализации жизни в России число обучающихся возросло.

Из Министерства иностранных дел состоящая при 1-м департаменте Комиссия по образованию в России южных славян в адрес института было направлено письмо. В нем отмечалось, что «на заседании комиссии от 19 марта сего года затронут, был в числе прочих вопрос о размере стипендий, назначаемых южнославянским уроженкам. Предварительно, однако, принятие какого-либо определенного решения по означенному вопросу комиссии надлежало бы располагать, возможно, точными сведениями не только о размерах стипендий, получаемых российскими подданными в Санкт-Петербургском Женском медицинском институте, но и данными о том, назначаются ли эти стипендии на весь год или лишь на учебные месяцы, на какой срок, каковы условия назначения стипендий, существуют ли какие-нибудь различия

между земскими и городским стипендиями и назначаются ли стипендии от института» [10, л. 87].

К 1912 г. в институте обучались 11 представитель южнославянских народов, Министерство иностранных дел перечислило институту 1100 рублей за обучение слушательниц в период с января по май 1912 г. [11, л. 1].

Политическая ситуация на Балканском полуострове в начале 1910-х гг. была достаточно сложной, неслучайно современники называли Балканы «пороховой бочкой» Европы. В период с 1912 – 1913 гг. на Балканском полуострове произошли две войны. Слушательницы института отправлялись на театр военных действий, причем направляли прошение об отпуске, а не просили их направить на войну. По окончании военных действий они возвращались в стены Женского медицинского института для завершения образования. Слушательницы стремились продолжить обучение с того момента, когда они оставили институт. Но жесткие правила, действовавшие в учебном заведении, не позволяли им этого сделать. И слушательницы прибегали к проверенному методу воздействия на администрацию института, обращались за поддержкой к высокопоставленным лицам. Таким образом поступила в 1912 г. Дафина Кворчева. 22 декабря 1912 г. временно управляющий Министерством народного просвещения направил в адрес директора института Б. В. Верховского письмо, в котором сообщал: «Болгарский посланник С. С. Бобчиев обратился в министерство с просьбой об удовлетворении ходатайства болгарской подданной Дафины Кворчевой, слушательницы Санкт-Петербургского Женского медицинского института, о зачислении ее на 3 семестр института. Принимая во внимание, что просительница, вследствие военных действий в Болгарии, где она занималась в военном госпитале не могла своевременно приехать в Петербург и приступить к учебным занятиям, а также то обстоятельство, что студентам Московского университета, южно-славянским уроженцам отбывшим на Балканы на театр военных действий, предоставлены аналогичные льготы, министерство признает с своей стороны желательным удовлетворение приведенного ходатайства Кворчевой» [12, л. 38]. О том, что подобные просьбы возымели воздействие, позволяет судить история со слушательницей VI семестра Екатериной Неделковой, также болгарской подданной. В своем прошении в Совет Женского медицинского института «просит разрешить ей слушать лекции 4 курса в обратном порядке с осени 1913 г. Так как, у нее не сданы 2 барьерных экзамена и зачет по оперативной хирургии, потому что уехала на войну в Болгарию по просьбе Общества Красного Креста, раньше экзаменационного периода» [12, л. 40]. Прошение было заслушано на заседании Совета и принято решение: «Разрешено отложить экзамены до весны».



Рис. 1. Попович Десанка Михайловна.  
Фотография из ЦГИА СПб.  
Fig. 1. Popovich Desanka Mihajlovna.  
Photo from CSHA of Saint Petersburg

Министерство стремилось отслеживать успешность обучения направляемых девушек. Комиссия по образованию в России южных славян при 1-м департаменте Министерства иностранных дел 15 апреля 1914 г. просила уведомить ее, на каких семестрах находятся стипендиатки комиссии, обучающиеся в Женском медицинском институте [13, л. 12]. Администрация института направила справку, в которой содержались сведения, на каких семестрах обучаются стипендиатки Министерства иностранных дел. Всего оказалось 14 слушательниц: Мария Ачимович, Милунка Орахован, Десанка Попович (рис. 1) — II семестр; Вера Вукеневич, Дафина Кьорчева, Косана Младенович, Елена Терекиева, Анастасия Тодорова, Елена Шеханова Теодора Янчева — IV; Екатерина Неделкова, Теадорица Петрова — VII семестр; Пена Хаджи-Райнова — IX семестр [13, л. 13].

С началом Первой мировой войны ситуация со слушательницами несколько изменилась: в войну против России вступили Турция и Болгария. В Женском медицинском институте обучались представительницы этих стран. В патриотическом угаре начала войны все учащиеся иностранцы из воюющих против России стран были отчислены из числа студентов высших учебных заведений. Первоначально Правительство не могло определиться, как поступать с представительницами воюющих с Россией стран. 20 октября 1914 г. Политический

отдел Министерства иностранных дел направил свидетельство в Петроградский Женский медицинский институт, что «турецко подданная болгарка слушательница Петроградского Женского медицинского института госпожа Теодора Янчева состоит стипендиатка Комиссии по образованию в России южных славян» [14, л. 9]. Через 10 дней, 31 октября, Министерство иностранных дел направило записку о слушательнице Женского медицинского института. «Госпожа Теодора Янчева состоит в турецком подданстве, тем не менее, как южнославянская уроженка православного вероисповедания, к тому же учащаяся, она не принадлежит к числу высылаемых из пределов империи оттоманских подданных. Не отказать в зависящих распоряжениях к беспрепятственной выдаче стипендии госпоже Янчевой» [15, л. 72]. Ситуация быстро менялась, и Попечитель учебного округа в 1915 г. направил распоряжение в адрес директора института: «Слушательница вверенного Вам института турецко подданная Теодора Янчева подлежит устранению от занятий, впредь до перехода в Российское подданство» [14, л. 13]. 15 февраля 1916 г. она была исключена из института с формулировкой «как турецко подданная». Вероятно, немаловажную роль сыграло письмо Ф. Потувенковой, хозяйки квартиры, комнату в которой снимала Т. Янчева. В своем письме на имя директора института она писала: «Она позволяет себе оскорбительные высказывания в адрес русского высшего командования и лично против нее и сына, который был ранен на фронте и вернулся в часть» [14, л. 15–16].

Иначе сложилась судьба Пены Хаджи-Райновой (рис. 2). Она окончила Старо-Загорскую гимназию в Болгарии в 1901 г. и решила изучать русский язык, чтобы поступить в Женский медицинский институт в Петербурге. По причине того, что поступающие в институт должны были предоставлять свидетельство о сдаче латинского языка, она вынуждена была самостоятельно изучать его, а затем успешно сдала экзамен по латинскому языку в III мужской гимназии столицы на «удовлетворительно» [16, л. 4] и в 1904 г. была зачислена в институт. В 1915 г. она была отчислена из института, но не по политическим мотивам, а по академической неуспеваемости. Совет института 23 мая 1915 г. исключил П. Хаджи-Райнову из числа слушательниц института [16, л. 2]. Она решила прибегнуть к покровительству Министерства иностранных дел. 10 июля 1915 г. на имя директора института было направлено письмо. Мы позволим себе воспроизвести его полностью, чтобы читатели убедились, что ничто не меняется: «Милостивый государь Борис Владимирович! Стипендиатка Комиссии, слушательница Женского медицинского института южнославянская уроженка госпожа Хаджи-Райнова сообщила комиссии, что она исключена из числа слушательниц,

как пробывшая в институте более максимального срока, определенного для прохождения курса учения. Принимая во внимание, названная госпожа Хаджи-Райнова сильно нуждается и видит в будущей своей врачебной деятельности источник существования, имею честь покорнейше просить Вас, не признаете ли Вы возможным, сделать зависящее распоряжение об обратном приеме ее в институт, тем более, что госпожа Хаджи-Райнова находилась уже на 5 курсе» [4, л. 20]. Следует отдать должное, что даже высокое покровительство и то, что она училась на последнем курсе, не помогло обеспечить восстановлению просительницы. В Комиссию был направлен ответ, что «комиссия, проходившая 15 мая 1915 г., по назначению Совета экзамен по диагностике П. Хаджи-Райновой в составе профессоров Н. Я. Чистовича и А. М. Левина признала ее ответ совершенно неудовлетворительным» [4, л. 22]. Заключительная точка в этом деле была поставлена решением Совета института 5 сентября 1915 г. Члены профессорской курии приняли решение «не изменять принятого решения» [4, л. 24об].

Судьба иностранных слушательниц сложилась по-разному. Часть из них оказались втянутыми в события, происходившие в России в 1917–1921 гг. Так, слушательница из Болгарии Десанка Попович продолжала обучаться в институте на всем протяжении Гражданской войны. В ее зачетной книжке, сохранившейся в архиве, зафиксированы оценки и время сдачи экзаменов. В мае 1917 г. она сдала курс «Патологической анатомии» профессору Г. В. Шору, «Акушерство и гинекологию» — профессору К. К. Скробанскому в октябре 1918 г., «Клинику детских болезней» — в феврале 1921 г. и «Гигиену» — в июле 1922 г. профессору Г. В. Хлопину [17, л. 2–5].

Оставалась в Петрограде весь период Гражданской войны и другая представительница Болгарии — Елена Терекиева. Как мы отмечали выше, она в 1914 г. числилась слушательницей IV семестра, в ее зачетной книжке сохранились записи о сдаче ею экзаменов в начале 1920-х гг. В марте 1921 г. профессор М. Н. Никитин оценил ее знания «весьма удовлетворительно» по предмету «Учение о нервных болезнях». В октябре 1921 г. аналогично оценил профессор К. К. Скробанский по «Акушерству и гинекологии» [18, л. 4–5]. В отличие от своей подруги, она вышла замуж за Собещанского, но в 1920 г. ей было выдано удостоверение, в котором фиксировалась, что она «вдова 32 лет, состоит в числе слушательниц Петроградского медицинского института» [19, л. 4]. Ее продолжительное нахождение в институте было связано с тем, что она была мобилизована на фронт как сестра милосердия. Тем не менее она пыталась как можно быстрее завершить обучение в институте, тем более что в 1920 г. была проведена милитаризация высшей



Рис. 2. Хаджи-Райнова Пела Ненкович. Фотография из ЦГИА СПб.

Fig. 2. Hatzhi-Rajnova Pella Nenkovich. Photo from CSHA of Saint Petersburg

медицинской школы и она была включена в список по ускоренному выпуску врачей в 1921 г. [19, л. 6об]. Это была попытка большевиков любыми средствами добиться, чтобы часть студенчества завершила образование. Потребность во врачах, особенно в армии, было крайне велика. Для лоббирования интересов студенчества военкомы институтов издавали приказы, которые должны были обеспечить успешную сдачу экзаменов и зачетов. Появилось объявление: «Студенты выпускного курса, не выдержавшие экзамена у данного профессора, если пожелают, могут экзаменоваться вторично у заместителя профессора в присутствии военкома, о подобном заявлении предлагается ставить в известность управление комиссара» [20, л. 250]. Вероятно, она смогла успешно завершить обучение, так как в ее зачетной книжке есть отметка о сдаче курса «Ортопедия» Р. Р. Вредену в январе 1923 г. Только в 1923 г. она полностью сдала все необходимые экзамены и получила диплом об окончании Петроградского медицинского института.

Подводя итог, следует отметить, что первая попытка направления иностранцев на обучение в Женский медицинский институт носила ярко выраженную политическую окраску. Отсутствие научного авторитета у института не позволяло расширить число иностранных слушательниц. К тому же начавшаяся Первая мировая война практически перечеркнула весь небольшой опыт

направления иностранцев для обучения в институт. Возрождения этой практики произойдет в середине XX столетия, когда в институт направляли студентов из стран Восточной Европы, а также стран Азии, Африки и Латинской Америки.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 100 лет Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету имени академика И. П. Павлова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1997.
2. Отчет о состоянии и деятельности Санкт-Петербургского Женского медицинского института за 1905 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14720.
3. Отчет института за 1916 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 15007.
4. Дело П. Н. Хаджи-Райновой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 11185.
5. Дело сербской подданной Д. Попович // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 12631.
6. Стипендии комиссии по образованию в России южных славян // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14578.
7. Личное дело С. А. Стефанович-Ивович // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 8607.
8. Личное дело В. Н. Енчевой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 8953.
9. О самоубийствах и несчастных случаях со слушательницами с 1909 по 1913 года // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14844.
10. Переписка с частными лицами и учреждениями в 1911 году // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14891.
11. О стипендиях // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14917.
12. Переписка о слушательницах за 1913 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14956.
13. Переписка со слушательницами // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14985.
14. Дело Т. Янчевой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 11750.
15. О стипендиях // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14981.
16. Зачетная книжка Д. М. Попович // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 278.

17. Зачетная книжка Е. Н. Терекиевой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 3262.

18. Дело Е. Н. Терекиевой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 11748.

19. Протоколы, удостоверения и списки членов комиссии по выпуску врачей 1921 // ЦГИА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 29.

20. Протоколы, удостоверения и списки членов комиссии по выпуску врачей 1921 // ЦГИА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 29.

#### REFERENCES

1. Centenary anniversary of Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Saint Petersburg, SPgGMU typography, 1997. (In Russ.).
2. Report on the status and activities of the St. Petersburg Women's Medical Institute for 1905. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14720. (In Russ.).
3. Institute's report for 1916. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 15007. (In Russ.).
4. The file of P. N. Khadzhi-Rainova. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 11185. (In Russ.).
5. The file of the Serbian national D. Popovic. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 12631. (In Russ.).
6. Scholarships of the Commission on the Education of the Southern Slavs in Russia. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14578. (In Russ.).
7. Personal file S. A. Stefanovich-Ivovich. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 8607. (In Russ.).
8. Personal file of V. N. Encheva. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 8953. (In Russ.).
9. On suicides and accidents with students from 1909 to 1913. Central State Historical Archive of Saint Petersburg F. 436. Op. 1. D. 14844. (In Russ.).
10. Correspondence with individuals and institutions in 1911. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14891. (In Russ.).
11. On scholarships. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14917. (In Russ.).
12. Correspondence about students for 1913. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14956. (In Russ.).
13. Correspondence with students. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14985. (In Russ.).
14. T. Yancheva's file. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 11750. (In Russ.).
15. On scholarships. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14981.
16. D. M. Popovich's transcript. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 278. (In Russ.).
17. E. N. Terekieva's transcript. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 3262. (In Russ.).
18. E. N. Terekieva's file. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 11748. (In Russ.).
19. Protocols, certificates and lists of members of the commission for the graduation of doctors for 1921. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 29. (In Russ.).
20. Protokoly, udostovereniya i spiski chlenov komissii po vypusku vrachej 1921. Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 29. (In Russ.).



© СС 0 Коллектив авторов, 2019  
УДК 378.961(470.23-2):616-089(092) Куприянов  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-15-19

Г. Г. Хубулава<sup>1,2</sup>, В. В. Сизенко<sup>2</sup>, Н. Г. Лукьянов<sup>2</sup>, Р. А. Ахадов<sup>2</sup>, И. Б. Олексюк<sup>2</sup>,  
А. А. Журавлев<sup>1\*</sup>, Ю. М. Навалиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## П. А. КУПРИЯНОВ И ЕГО РАБОТА В ПЕРВОМ ЛЕНИНГРАДСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ: «С ГЛУБОКИМ ПРОНИКНОВЕНИЕМ В ДЕТАЛИ ИЗБРАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ»

Поступила в редакцию 08.05.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

С 1926 г. Петр Андреевич Куприянов служит в Ленинградском Центральном Красноармейском Военном госпитале им. З. П. Соловьева и, одновременно по совместительству, начинает работать в Первом Ленинградском медицинском институте им. акад. И. П. Павлова. В настоящей статье отражена работа П. А. Куприянова в 1-м ЛМИ в период с 1926 по 1948 г.

**Ключевые слова:** П. А. Куприянов, Первый Ленинградский медицинский институт, педагог, профессор

**Для цитирования:** Хубулава Г. Г., Сизенко В. В., Лукьянов Н. Г., Ахадов Р. А., Олексюк И. Б., Журавлев А. А., Навалиев Ю. М. П. А. Куприянов и его работа в Первом Ленинградском медицинском институте: «С глубоким проникновением в детали избранной специальности». *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):15–19. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-15-19.

\* **Автор для связи:** Александр Алексеевич Журавлев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: crane\_62@mail.ru.

Gennadii G. Khubulava<sup>1,2</sup>, Valerii V. Sizenko<sup>2</sup>, Nikolai G. Luk'yanov<sup>2</sup>, Ruslan A. Akhadov<sup>2</sup>,  
Igor B. Oleksyuk<sup>2</sup>, Aleksander A. Zhuravlyov<sup>1\*</sup>, Iuzbeg M. Navaliyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

## P. A. KUPRIYANOV AND HIS WORK AT THE FIRST MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD: «WITH DEEP INSIGHT INTO THE NUANCES OF THE CHOSEN SPECIALTY»

Received 08.05.19; accepted 28.10.19

### Summary

Since 1926, Peter Andreevich Kupriyanov served at Z.P. Solovyov Central Red Army Military Hospital of Leningrad and simultaneously began to work part-time at Pavlov First Medical Institute of Leningrad. This article talks about the work of P.A. Kupriyanov at The First Medical Institute of Leningrad from 1926 to 1948.

**Keywords:** P. A. Kupriyanov, First Medical Institute of Leningrad, teacher, professor

**For citation:** Khubulava G. G., Sizenko V. V., Luk'yanov N. G., Akhadov R. A., Oleksyuk I. B., Zhuravlyov A. A., Navaliyev I. M. P. A. Kupriyanov and his work at The First Medical Institute of Leningrad: «With deep insight into the nuances of the chosen specialty». *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):15–19. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-15-19.

\* **Corresponding author:** Aleksander A. Zhuravlyov, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: crane\_62@mail.ru.

В прошлом году российская медицинская общественность отметила 125-летний юбилей со дня рождения Петра Андреевича Куприянова. Большая часть его жизни была связана с деятельностью Военно-медицинской академии, но чуть больше 20 лет он проработал в стенах 1-го Ленинградского медицинского института. В середине 1920-х гг. в Советском Союзе была проведена реформа высшей школы. Одной из задач, которую решали большевики, являлась замена «старой» профессуры, т. е. дореволюционной. Именно в этот период в высшей школе восстанавливается практика оставления при кафедрах наиболее подготовленных студентов для занятия научной деятельностью. Профессора стремились подготовить «своих» учеников, чтобы им передать руководство кафедрами и клиниками. Одним из таких ярких представителей являлся Пётр Андреевич Куприянов.

В 1926 г. П. А. Куприянов по рекомендации своего учителя, профессора Военно-медицинской академии Виктора Николаевича Шевкуненко, был направлен в Ленинградский медицинский институт в качестве кандидата на должность старшего прозектора при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии, которую в то время возглавлял профессор Константин Иванович Сулов. Нужно отметить, что и В. Н. Шевкуненко, и К. И. Сулов в высшей степени положительно оценивали врачебные, научные и преподавательские качества П. А. Куприянова.

В. Н. Шевкуненко в своей рекомендации писал: «П. А. Куприянов с 1915 года работал при заведываемой мною кафедре в качестве моего непосредственного помощника, и за последние 11 лет не только в качестве руководителя при занятиях студентов и врачей, но и руководителя научных исследований. Такие работы его, как "Хирургическая анатомия *basis cranii externae*", "О положении *coli transversi*", "О соотношении архитектуры и топографии сосудистой системы с строением костных вместилищ", "Симпатическое и парасимпатическое снабжение органов брюшной полости" — вполне отражают его деятельность и направление его научной мысли. Сказанное и мое непосредственное знакомство с рекомендуемым кандидатом, позволяет мне отметить в нем следующие черты: широкое общее образование идет у него параллельно с глубоким проникновением в детали избранной специальности и, будучи подготовленным, как самостоятельный практический хирург, знает соотношения между запросами клиники и ответами теории. — Владеет блестящим изложением лекций, очень хорошо руководит работой студентов и умеет близко подходить к их запросам и интересам. — Если к этому прибавить, что он же заявил себя, как опытный руководитель научными исследованиями и как в высшей степени корректный товарищ и энергичный работник, то считаю,

что в случае его избрания Институт приобретет в его лице достойного сотрудника, квалифицированного в полной мере и во всех отношениях. Молодой возраст и талантливость тогда открыли бы широкие пути для дальнейшего прогресса его специальности и дали бы возможности использовать для других всю широту его научного развития» [1].

К. И. Сулов, представляя П. А. Куприянова коллективу ЛМИ, писал: «Настоящим имею честь представить на вакантную должность старшего прозектора при заведываемой мной кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии лектора преподавателя при Медицинской Академии — Петра Андреевича Куприянова причем на основании и приложенным при сем его жизнеописания, ученых трудов и рекомендации профессора В. Н. Шевкуненко, которую я вполне разделяю, а также и личного моего знакомства с преподавательскими и научными достоинствами доктора Куприянова за время его стажирования у меня при кафедре почти во все время весеннего семестра, я считаю его и вполне достойным и совершенно подходящим для должности старшего прозектора при моей кафедре» [2]. Таким образом, в феврале 1926 г. П. А. Куприянов становится старшим прозектором при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ЛМИ.

1 сентября 1930 г., в связи с выходом К. И. Сулова на пенсию, П. А. Куприянов возглавил кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии ЛМИ. В декабре 1931 г. Петр Андреевич был утвержден в звании профессора при заведываемой им кафедре [3].

Петр Андреевич принимал самое активное участие в общественной жизни института. Много писал в газету «Пульс», где не боялся критиковать профессорско-преподавательский состав института, открыто освещал проблемы, возникающие в ходе обучения студентов, а также недостатки образовательной системы. Более того, он предлагал возможные пути решения выявленных проблем.

Он защищал своих учеников, если видел несправедливость по отношению к ним [4], а также отмечал их успехи, искренне верил в их светлое будущее и всячески наставлял на бескорыстное служение выбранной профессии врача: «Глубоко убежден, что та серьезность отношения и настойчивость овладения знаниями, которой в стенах вуза отличалась эта молодежь, не заставит нас, преподавателей, беспокоиться о качестве нашей продукции» [5]. И эта вера не гасла в нем с течением времени: «Я глубоко убежден, что будущие товарищи-врачи с честью и достоинством вступят на путь советского врача, ибо добросовестность и осмысленность восприятия преподаваемого им является залогом успешного претворения знаний на практике» [6].

Он также считал, что нельзя снижать темпы и интенсивность обучения, что нужно стремиться

к более полному освоению программы и тем самым повысить уровень подготовки кадров: «Надо обеспечить максимум возможности к овладению дисциплинами, особенно на первых курсах, так как переход от средней школы к высшей более труден и наиболее тяжело сказывается в первые годы обучения в вузе. <...> Нашей первой задачей является создание наилучших условий студентам для самостоятельной их подготовки» [7].

На основании Постановления СНК СССР от 13 января 1934 г. № 79 «Об ученых степенях и званиях» было утверждено решение Квалификационной комиссии при Народном комиссариате здравоохранения РСФСР от 27 февраля 1935 г., протокол № 18/4, и присуждены П. А. Куприянову ученое звание профессора и ученая степень доктора медицинских наук. В документах, направленных в Высшую аттестационную комиссию, указывалось, за что предусмотрено присвоение звания профессора и степени доктора медицинских наук. Многие из его коллег получали звания и степени за работы, сделанные в дореволюционный период, П. А. Куприянову звание было присвоено за работу 1921 г. «Хирургическая анатомия» [8].

С 19 сентября 1939 г. П. А. Куприянов был зачислен на должность помощника директора института по научной части [9].

30 ноября 1939 г. началась Советско-финляндская война, П. А. Куприянов назначается главным хирургом Северного фронта. После окончания войны (13 марта 1940 г.) он возвращается к своим обязанностям главного хирурга Ленинградского военного округа. На заседании Ученого совета института в сентябре 1940 г. П. А. Куприянов сделал доклад на тему «Некоторые вопросы подготовки хирургов к работе в условиях военных действий». В выступлении он отметил главный недостаток: «Корни неустройства лежат в неправильности подготовки врачей, и хирургов в частности» [10]. Большая организационная работа, а также работа по обобщению опыта войны с белофиннами не позволили ему в полной мере исполнять обязанности помощника директора 1-го ЛМИ. В мае 1941 г. он просит освободить его от занимаемой должности: «Прошу освободить меня от назначения на должность Вашего заместителя по учебно-научной части в виду моей неспособности к этому, отягощенной невозможностью уделить надлежащее время для исполнения ответственных обязанностей по этой должности» [11]. Просьба Петра Андреевича была удовлетворена. Но вернуться к заведыванию кафедрой оперативной хирургии у П. А. Куприянова не получилось. А «завтра была война»...

С началом Великой Отечественной войны П. А. Куприянов был назначен на должность главного хирурга Северного фронта. 23 августа 1941 г. вышла директива Ставки ВГК № 001199, в которой указывалась необходимость разделения Северного

фронта на Карельский и Ленинградский, П. А. Куприянов становится главным хирургом Ленинградского фронта.

«В апреле 1942 г. вновь начало работу хирургическое общество Пирогова, на которое пришло около 80 человек. Был избран новый президиум — Петров, Куприянов, Самарин, Виноградов. Также было принято решение о том, что общество будет собираться по воскресеньям через каждые 2–3 недели, если не будет вражеских налетов» [12].

3 сентября 1942 г. Указом Президиума Верховного совета РСФСР Петру Андреевичу было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки. 19 августа 1944 г. П. А. Куприянов возглавил кафедру факультетской хирургии 1-го ЛМИ, которой до него успешно руководила Елизавета Семёновна Драчинская (с приходом П. А. Куприянова Елизавета Семёновна стала его заместителем). После войны основная задача стояла в восстановлении мирной жизни, увеличении числа коечного фонда, нормализации учебного и хирургического процессов. Все поставленные задачи были решены в самый короткий срок. Учебный процесс вернулся в былое русло — уже к концу первого года число студентов увеличилось до 600 человек (во многом благодаря возвращению людей из эвакуации), восстановились дежурства клиники по скорой и неотложной помощи, студенты стали заниматься на клинических базах города, одной из которых стала Ленинградская областная клиническая больница [13].

Однако так продолжалось совсем недолго. В мае 1948 г. директор 1-го ЛМИ получил письмо из Военно-медицинской академии, в котором писалось, что «Директивной Начальника Главного Военно-медицинского Управления Вооруженных сил СССР и приказом Начальника академии Генерал-лейтенанту медицинской службы П. А. Куприянову запрещается совместительство во вверенном вам институте. При этом сообщая, что в случае необходимости закончить учебные занятия в текущем учебном году товарищу Куприянову П. А. совместительство может быть продлено до 1 августа 1948 г.» [14].

В сентябре 1948 г. Петр Андреевич окончательно покидает стены 1-го ЛМИ. Приказ № 198 от 31 сентября 1948 г.: «Освободить с 01.09.1948 г. от исполнения обязанностей заведующего кафедрой факультетской хирургии заслуженного деятеля науки, действительного члена Академии медицинских наук СССР профессора П. А. Куприянова, ввиду невозможности для него совмещать работу в 1-го ЛМИ с заведыванием кафедрой в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. От имени дирекции Института выражаю искреннее сожаление о том, что П. А. Куприянов покидает стены 1-го ЛМИ, в котором провел 23 года, начав службу ассистентом и закончив ее профессором —

заведующим кафедрой факультетской хирургии. П. А. Куприянов, являясь выдающимся ученым, талантливым педагогом, прекрасным клиницистом, сыскал себе подлинную славу, как со стороны сотрудников Института, так и студентов. Выражаю уверенность в том, что с формальным уходом П. А. Куприянова из 1-го ЛМИ мы не порвем с ним постоянной действенной связи, и по-прежнему будем иметь в его лице любимого друга и товарища наших профессоров, преподавателей и студентов. Ото всего сердца желаю Петру Андреевичу дальнейших успехов в его творческой созидательной деятельности и объявляю ему благодарность (с занесением в личное дело) за его большую многолетнюю, плодотворную работу в 1-го ЛМИ. Директор 1-го ЛМИ профессор Н. И. Озерский» [15].

С 1948 г. кафедру факультетской хирургии 1-го ЛМИ возглавил член-корреспондент АМН СССР профессор Александр Васильевич Мельников.

В годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг., в блокадном Ленинграде встал вопрос о подготовке врачей-хирургов, по инициативе П. А. Куприянова в 1943 г. была организована кафедра факультетской хирургии № 2 (начальником был назначен П. А. Куприянов), которая расположилась в здании клиники баронета Виллие (ныне это кафедра военно-полевой хирургии ВМА им. С. М. Кирова). После ухода из 1-го ЛМИ Пётр Андреевич продолжил руководить кафедрой факультетской хирургии № 2 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В 1955 г. кафедра была переименована в клинику хирургии для усовершенствования врачей № 1 [3].

За время своей работы в 1-м ЛМИ Пётр Андреевич подготовил 8 кандидатов и 4 доктора медицинских наук. Кандидаты медицинских наук: И. Л. Иоффе (1935–1936), А. М. Рязанский (1936), П. К. Романов (1936), Л. М. Селиванова (1938), Е. Л. Кевеш (1938), В. Р. Ношинский (1939), Р. В. Зимина (1941), П. И. Тофило (1941). Доктора медицинских наук: Т. В. Струкоф (1940), И. Л. Иоффе (1945), Е. С. Драчинская (1945), Л. С. Бекерман (1946) [16].

Из изложенного выше можно сделать следующие выводы.

1. Профессор Пётр Андреевич Куприянов работал не просто как рядовой сотрудник, он принимал самое активное участие в жизни института, подготовке научных медицинских кадров.

2. Он занимался разработкой актуальных методов хирургического лечения заболеваний органов грудной и брюшной полости, а также внес значимый вклад в развитие оперативной хирургии и топографической анатомии. Ряд его научных работ легли в основу руководств по военно-полевой хирургии, хирургии органов живота и грудной клетки.

3. Им было написано 16 словарных статей для первого издания Большой Советской медицинской энциклопедии.

4. Под его руководством в стенах 1-го ЛМИ было защищено 8 кандидатских и 4 докторские диссертации, а его ученики в последующем занимали руководящие должности в стенах 1-го ЛМИ, Военно-медицинской академии.

5. Во время Великой Отечественной войны он вместе с другими сотрудниками 1-го ЛМИ, которые не пожелали эвакуироваться из Ленинграда, продолжал подготовку медицинских кадров, параллельно проводя огромную работу главного хирурга Ленинградского фронта, а также оперируя до 72 (!) часов подряд.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 6.
2. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 12.
3. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / под ред. А. Б. Белевитина. – 2-е изд. – СПб.: ВМА, 2008.
4. Куприянов П. А. Письмо в редакцию // Пульс. – 1932. – 15 декабря (№ 10 (62)). – С. 4.
5. Куприянов П. А. Врачам в лучшем значении этого слова // Пульс. – 1933. – 29 июня (№ 27 (79)). – С. 4.
6. Куприянов П. А. Вечерний факультет успешно закончил курс // Пульс. – 1934. – 1 мая (№ 24 (103)). – С. 3.
7. Куприянов П. А. Во всеоружии встретим новый учебный год // Пульс. – 1934. – 27 июня (№ 30 (109)). – С. 3.
8. Письмо-ходатайство в Высшую квалификационную комиссию Наркомздрава РСФСР об утверждении в ученой степени доктора наук профессором института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 11. Л. 1.
9. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 31.
10. Стенографический отчет заседания Ученого совета института по выбору цикловых и научных комиссий, по обсуждению доклада профессора Куприянова «Некоторые вопросы подготовки хирургов к работе в условиях военных действий», сентябрь 1940 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 119. Л. 3.
11. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 38.

12. *Абрамсон Б. П.* Дневник войны // Звезда. – 2011. – № 8. – С. 156–184.

13. *Седов М. В.* Кафедра факультетской хирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (1990–2010 гг.): история и современность. – 2-е изд. – СПб.: Человек, 2010.

14. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 65.

15. Личное дело П. А. Куприянова // Архив ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Л. 66.

16. *Никифоровская Т. А.* Указатель диссертаций, защищенных в I Ленинградском медицинском институте в 1935–1958 гг. – Л.: Медгиз, 1959. – С. 37–39.

## REFERENCES

1. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L. 6. (In Russ.).

2. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L. 12. (In Russ.).

3. Professors of the Military Medical (Medical-Surgical) Academy. Ed. by A. B. Belevitin. 2nd ed. Saint Petersburg, Military Medical Academy, 2008. (In Russ.).

4. Kupriyanov P. A. Letter to the editor. Pulse. 1932 December 15;10(62):4. (In Russ.).

5. Kupriyanov P. A. Doctors in the best sense of the word. Pulse. 1933 June 29;27(79):4. (In Russ.).

6. Kupriyanov P. A. Evening faculty successfully completed the course. Pulse. 1934 May 1;24(103):3. (In Russ.).

7. Kupriyanov P. A. Armed for a new school year. Pulse. 1934 June 27;30(109):3. (In Russ.).

8. Petition to the Higher Qualification Commission of the People's Commissariat of Health of RSFSR about the approval of the Doctor of Science degree for professors of the institute. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 11. L. 1. (In Russ.).

9. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L. 31. (In Russ.).

10. Stenographic report of the meeting of the Institute's Academic Council on the selection of cyclic and scientific commissions, on the discussion of the report of Professor Kupriyanov "Some questions of training surgeons to work in the conditions of military actions" September 1940. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 119. L. 3. (In Russ.).

11. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L. 38. (In Russ.).

12. Abramson B. P. War Diary. Zvezda. 2011;8:156–184. (In Russ.).

13. Sedov M. V. Department of Faculty Surgery with the clinic of the Pavlov State St. Petersburg Medical University (1990–2010): Past and Present. 2<sup>nd</sup> ed. St. Petersburg, Chelovek, 2010. (In Russ.).

14. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. L. 65. (In Russ.).

15. Personal file of P. A. Kupriyanov. Archive of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. L. 66. (In Russ.).

16. Nikiforovskaya T. A. Index of dissertations defended at the First Leningrad Medical Institute in 1935–1958. L., Medgiz, 1959. (In Russ.).



© CC BY Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.26-007.43-089.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-20-24

Г. Т. Бечвая\*, Д. И. Василевский, А. М. Ахматов, В. В. Ковалик

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНЫХ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 25.09.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

Под рецидивными грыжами пищевода отверстия диафрагмы понимают любые варианты повторного смещения органов брюшной полости в грудную клетку после хирургического лечения. Показаниями к повторным оперативным вмешательствам при данной патологии являются не поддающийся медикаментозной коррекции гастроэзофагеальный рефлюкс или анатомические нарушения, несущие риск развития угрожающих жизни состояний. Ключевая задача ревизионных вмешательств заключается в выявлении и устранении причин неудачного исхода первичной операции. Основными факторами повторного возникновения грыж данной локализации являются большие размеры хиатального отверстия, механическая слабость ножек диафрагмы и укорочение пищевода. Для повышения надежности пластики пищевода отверстия диафрагмы при хирургическом лечении рецидивных хиатальных грыж широко используются протезирующие материалы. При укорочении пищевода возможно увеличение его длины созданием желудочного стебля (гастропластика), фиксация желудка к передней брюшной стенке (гастропексия). Недостатком обеих методик являются возникающие функциональные нарушения. Альтернативный подход — формирование фундопликационной манжеты в грудной клетке с закрытием пищевода отверстия только собственными тканями. Для устранения или профилактики развития желудочно-пищеводного заброса обязательным компонентом операций при рецидивных хиатальных грыжах является антирефлюксная реконструкция. Вариант фундопликации выбирается в соответствии с сократительной способностью пищевода. При нормокинезии предпочтительны циркулярные фундопликации, при нарушениях моторики — свободные реконструкции.

**Ключевые слова:** грыжа пищевода отверстия диафрагмы, рецидивная хиатальная грыжа, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антирефлюксная хирургия, лапароскопическая хирургия

**Для цитирования:** Бечвая Г. Т., Василевский Д. И., Ахматов А. М., Ковалик В. В. Принципы хирургического лечения рецидивных грыж пищевода отверстия диафрагмы (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):20–24. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-20-24.

\* **Автор для связи:** Георгий Тенгизович Бечвая, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: donvito1@mail.ru.

Georgy T. Bechvaya\*, Dmitry I. Vasilevsky, Akhmat M. Ahmatov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## PRINCIPLES OF SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT HIATAL HERNIAS (review of literature)

Received 25.09.19; accepted 28.10.19

### Summary

Recurrent hiatal hernia is the re-displacement of the abdominal organs into the chest after surgical treatment. Indications for repeated surgical interventions for this pathology are resistant to medical correction gastroesophageal reflux or anatomical disorders, bearing the risk of developing life-threatening conditions. The key task of revision interventions is to identify and address the causes of the failure of the primary operation. The main factors of the recurrence of hernias of this localization are the large size of

the hiatal opening, the mechanical weakness of the legs of the diaphragm and the shortening of the esophagus. To increase the reliability of the esophageal aperture plasty in the surgical treatment of recurrent hiatal hernias, prosthetic materials are widely used. When the esophagus is shortened, it is possible to increase its length by creating a gastric stalk (gastroplasty) or fixing the stomach to the anterior abdominal wall (gastropexy). The disadvantage of both methods is the occurring functional impairment. An alternative approach is the formation of a fundoplication wrap in the chest with the closure of the esophageal opening only with its own tissues. To eliminate or prevent the development of gastroesophageal reflux, antireflux reconstruction is an essential component of operations for recurrent hiatal hernias. The option of fundoplication is selected in accordance with the contractility of the esophagus. With normokinesia, circular fundoplication was preferred, with impaired motor skills – free reconstructions.

**Keywords:** hiatal hernias, recurrent hiatal hernias, gastroesophageal reflux disease, antireflux surgery, laparoscopic surgery

**For citation:** Bechvaya G. T., Vasilevsky D. I., Ahmatov A. M. Principles of surgical treatment of recurrent hiatal hernias (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):20–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-20-24.

\* **Corresponding author:** Georgy T. Bechvaya, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: donvito1@mail.ru.

Под рецидивными грыжами пищевода отверстия диафрагмы (рецидивными хиатальными грыжами) принято понимать любые анатомические варианты их повторного возникновения после хирургического лечения. Частота рецидива грыж пищевода отверстия диафрагмы в долгосрочных клинических исследованиях варьирует от 10–15 до 30–40 и даже 60%. Данная проблема рассматривается научным сообществом в качестве наиболее серьезной и не имеющей до настоящего времени решения [1–5].

Принято различать рецидивные грыжи пищевода отверстия диафрагмы с клиническими проявлениями (болевым синдромом, возвратом симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, нарушением пассажа пищи и т. д.) и бессимптомные. В свою очередь, каждый из указанных вариантов, в зависимости от особенностей анатомии, может нести или не иметь потенциальных рисков развития угрожающих жизни осложнений (желудочной или кишечной непроходимости, ишемии и некроза смещенных в грудную полость органов). Изложенные различия являются принципиальными для выбора стратегии лечения [1–5].

Хирургические вмешательства по поводу рецидивных хиатальных грыж являются технически более сложными и имеют существенно больший риск осложнений, в сравнении с первичными оперативными пособиями, и, следовательно, требуют неукоснительного соблюдения принятых показаний [1–5].

В настоящее время большинством исследователей признается нецелесообразность повторных хирургических вмешательств при бессимптомных рецидивных грыжах пищевода отверстия диафрагмы, не имеющих анатомических предпосылок к возникновению угрожающих жизни состояний. Аналогично и при возврате симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, поддающихся медикаментозной терапии, и отсутствии предпосылок к развитию осложнений – повторное оперативное лечение не является оправданным [1–5].

Показанием к хирургическому лечению рецидивных хиатальных грыж считается наличие не поддающегося медикаментозной терапии гастроэзофагеального рефлюкса (болевого синдрома, дисфагии,

одинофагии, изжоги, отрыжки и т. д.). Необходимым повторное оперативное вмешательство является и при бессимптомных рецидивных грыжах пищевода отверстия диафрагмы, несущих риск (имеющих анатомические предпосылки) возникновения угрожающих жизни состояний [1–5].

Выбор доступа для ревизионного вмешательства при рецидивных хиатальных грыжах, как и многих других повторных операциях, является одним из ключевых вопросов. В настоящее время практически все первичные вмешательства подобного типа выполняются через брюшную полость с использованием эндовидеохирургических технологий. При повторных операциях в большинстве случаев также возможно применение данного доступа. Однако в определенных ситуациях выполнение оперативного вмешательства трансабдоминально может быть сложным и рискованным (при выраженном спаечном процессе после других хирургических вмешательств). В подобных случаях оправданным является выбор трансторакального доступа (малоинвазивного или традиционного), не требующего предварительного выделения органов брюшной полости из сращений для выполнения манипуляций в зоне хиатального отверстия [1, 2, 4, 6–9].

Обязательным условием ревизионных операций при рецидивных хиатальных грыжах является полная мобилизация нижней части грудного и абдоминального отделов пищевода, гастроэзофагеального перехода, кардиального и фундального отделов желудка, а также зоны пищевода отверстия диафрагмы. Все перечисленные анатомические образования должны быть выделены из сращений до их свободного положения в брюшной и грудной полости. Возникающие при рецидивных хиатальных грыжах изменения анатомии и пространственных взаимоотношений между органами верхнего этажа брюшной полости могут значительно усложнять процесс [1–9].

Следующим важным этапом повторных вмешательств при рецидивных хиатальных грыжах являются тщательная ревизия всех анатомических элементов, их составляющих (пищевода, желудка, ножек диафрагмы, грыжевого мешка и т. д.), и анализ вероятных причин несостоятельности первичной пластики [1, 2, 4, 6–9].

Одной из возможных причин повторного возникновения грыж II – IV типов является неполное иссечение грыжевого мешка, создающее условие для смещения органов брюшной полости в средостение. При ревизионных хирургических вмешательствах тщательное отделение мешка от ножек диафрагмы, пищевода, гастроэзофагеального перехода, кардиального отдела и верхней части дна желудка является обязательным условием полноценного выполнения операции [1, 2, 4, 6 – 9].

Частой причиной повторного смещения желудка (или других органов) в грудную клетку являются значительные размеры хиатального отверстия совокупно с недостаточной механической прочностью мышечных ножек диафрагмы. Натяжение тканей приводит к постепенному прорезыванию швов и рецидиву грыжи [1, 2, 4, 6 – 9].

В подобной ситуации большинством специалистов признается целесообразной коррекция размеров пищевода отверстия диафрагмы с использованием полимерных или биологических протезов. В настоящее время не существует единого мнения по выбору типа протезирующих материалов (биологические, синтетические, адгезивные, неадгезивные и т. д.), форме и способу их применения. С успехом применяется фиксация имплантата на предварительно сшитые ножки диафрагмы (mesh-reinforced) или без предварительной пластики собственных тканей (tension-free). Разнообразной может быть и форма протезов (линейные, U- или O-образные) [1 – 3, 10, 11].

Уменьшение длины пищевода также является одной из важных и нередких причин повторного смещения желудка в грудную клетку при грыжах I – III типов [1, 2, 4, 12 – 14].

Иссечение грыжевого мешка и мобилизация нижнегрудного отдела пищевода в большинстве случаев позволяют добиться необходимого для надежного устранения хиатальной грыжи расстояния в 1,5 – 2,0 см от гастроэзофагеального перехода до диафрагмы. Однако при истинном укорочении органа (первичном или вторичном) данная проблема переходит в разряд сложно решаемых, как при первичных, так и при повторных операциях по поводу грыж пищевода отверстия диафрагмы [1, 2, 4, 12 – 14].

Гастропластика, разработанная J. Collis более полувека назад, до настоящего времени остается единственным, и далеким от идеала, способом надежного устранения данного анатомического фактора возникновения хиатальных грыж. Создание из желудка по ходу малой его кривизны «неоэзофагуса» вызывает нарушения его иннервации и микроциркуляции, с развитием атонии. Задержка эвакуации из созданной желудочной трубки, в свою очередь, приводит к тяжелым функциональным расстройствам расположенных выше отделов пищеварительного тракта, проявляющихся дисфагией,

одинофагией, болевым синдромом, снижающих качество жизни после операции [1, 2, 4].

В настоящее время целесообразность выполнения гастропластики при укорочении пищевода как способа профилактики рецидива хиатальных грыж при первичных или повторных операциях остается неоднозначной. Часть специалистов в данной области хирургии отмечают хорошие непосредственные и отдаленные результаты применения операции J. Collis, в то время как другие эксперты констатируют неудовлетворительный ее функциональный эффект [1, 2, 4].

Гастропексия – фиксация желудка к передней брюшной стенке – также предложена более полувека назад для профилактики его повторного смещения в грудную полость. В ряде клинических исследований показана безопасность и достаточная эффективность данной методики, в том числе при рецидивных грыжах пищевода отверстия диафрагмы I – III типов [1, 2, 4, 12, 13].

Однако при видимой простоте и надежности процедуры, она имеет свои слабые стороны, ограничивающие целесообразность ее выполнения. Главным недостатком процедуры является невозможность ее применения при истинном укорочении пищевода. Фиксация желудка к передней брюшной стенке в подобной ситуации (с натяжением пищевода) является неэффективной в долгосрочной перспективе и вызывает тяжелые функциональные нарушения деятельности верхних отделов пищеварительного тракта [1, 2].

Изложенные соображения позволяют заключить, что имеющиеся на сегодняшний день в арсенале хирургии методики не позволяют эффективно решать проблему укорочения пищевода при ревизионных вмешательствах по поводу рецидивных хиатальных грыж I – III типов [1 – 4, 6].

Паллиативным подходом к данному вопросу является формирование фундопликационной манжеты вокруг пищевода без его натяжения или искусственного удлинения в грудной клетке. Несмотря на очевидные недостатки подобной методики (неполное восстановление естественной анатомии и физиологии верхних отделов пищеварительного тракта), она имеет целый ряд обоснованных идей [1, 2, 5, 14].

Создавая дополнительный антирефлюксный механизм в зоне гастроэзофагеального перехода при аксиальных (I тип) грыжах, процедура устраняет (уменьшает) желудочно-пищеводный заброс, собственно и являющийся основным показанием к операции [1, 2, 5, 14].

При рецидивных хиатальных грыжах II и III типов создание вокруг пищевода фундопликационной манжеты в средостении также практически полностью исключает создание анатомических условий для развития угрожающих жизни состояний (непроходимости или заворота желудка),

определяющих показания к хирургическому вмешательству [1, 2, 5, 14].

Фундопликация, в том или ином виде, является обязательной составляющей повторных операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Выполнение антирефлюксной реконструкции устраняет гастроэзофагеальный рефлюкс при аксиальных (I тип) и смешанных (III тип) грыжах и препятствует его возможному развитию при анатомических изменениях II типа [1–4, 15, 16].

Вариант фундопликации должен выбираться на основании исследования сократительной способности пищевода, как и при первичных вмешательствах. В случаях нормокинезии органа предпочтительными являются циркулярные реконструкции R. Nissen, R. Nissen – M. Rossetti. При нарушениях моторной деятельности пищевода целесообразно выполнение частичных фундопликаций – A. Toupet (270°), R. Belsey (270°), J. Dor (180°) или других [1–4, 15, 16].

Изложенные основные принципы оперативного лечения рецидивных грыж пищеводного отверстия диафрагмы, безусловно, не исчерпывают всего спектра требующих обсуждения вопросов, но позволяют сформировать общие представления о данной области хирургии и современных подходах к решению этих вопросов. Соблюдение данных положений является неременным условием повышения эффективности ревизионных оперативных вмешательств при рецидивных хиатальных грыжах.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kohn G., Price R., Demeester S. et al. Guidelines for the Management of Hiatal Hernia. SAGES, 2013. – 26 p. Doi: 10.1007/s00464-013-3173-3.
2. Memon M. Hiatal Hernia Surgery. Springer International Publishing AG, 2018. – 309 p.
3. Granderath F., Kamolz T., Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Wien, Springer-Verlag, 2006. – 320 p. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001267.

4. Braghetto I., Lanzarini E., Musleh M. et al. Thinking About Hiatal Hernia Recurrence After Laparoscopic Repair: When Should It Be Considered a True Recurrence? A Different Point of View // Int. Surg. – 2018. – Vol. 103. – P. 105–115. Doi: 10.9738/INTSURG-D-17-00123.1.

5. Suppiah A., Sirimanna P., Vivian S. et al. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: quality of life and recurrence after revision surgery // Dis. Esoph. – 2017. – Vol. 30. – P. 1–8. Doi: 10.1093/dote/dow035.

6. Tatum J., Lipham J. Recurrent Hiatal Hernia: Evolving Definitions and Clinical Implications // Clin. Surg. – 2018. – Vol. 3. – P. 1–5.

7. Juhasz A., Sundaram A., Hoshino M. et al. Outcomes of surgical management of symptomatic large recurrent hiatus hernia // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26. – P. 1501–1508. Doi: 10.1007/s00464-011-2072-8.

8. Grover B., Kothari S. Reoperative antireflux surgery // Surg. Clin. North. Am. – 2015. – Vol. 95. – P. 629–640. Doi: 10.1016/j.suc.2015.02.014.

9. Singhal S., Kirkpatrick D., Masuda T. et al. Primary and redo antireflux surgery: outcomes and lessons learned // J. Gastrointest. Surg. – 2018. – Vol. 22. – P. 177–186. Doi: 10.1007/s11605-017-3480-4.

10. Laparoscopic revision surgery for gastroesophageal reflux disease / H. Celasin, V. Genc, S. Celik, A. Turkcapar // Medicine. – 2017. – Vol. 96. – P. 1–5. Doi: 10.1097/MD.0000000000005779.

11. Frantzides C., Madan A., Carlson M. et al. Laparoscopic Revision of Failed Fundoplication and Hiatal Herniorraphy // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2009. – Vol. 19. – P. 135–139. Doi: 10.1089/lap.2008.0245.

12. Daigle C., Funch-Jensen P., Calatayud D. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with anterior gastropexy: a multicenter study // Surg. Endosc. – 2015. – Vol. 29. – P. 1856–1861. Doi: 10.1007/s00464-014-3877-z.

13. Higashi S., Nakajima K., Tanaka K. et al. Laparoscopic anterior gastropexy for type III/IV hiatal hernia in elderly patients // Surgical Case Reports. – 2017. – Vol. 3. – P. 1–6. Doi: 10.1186/s40792-017-0323-1.

14. Черноусов А., Хоробрых Т., Ветшев Ф. Хирургическое лечение больных с приобретенным коротким пищеводом // Вестн. Нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6. – С. 28–35.

15. Луцевич О., Галлямов Э., Ерин С. и др. Лапароскопическая рефундопликация или 63 месяца без изжоги // Моск. хирург. журн. – 2017. – № 2. – С. 18–24.

16. Федоров В., Бурмистров М., Сигал Е. и др. Анализ повторных и реконструктивных операций у пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы // Эндоскоп. хирур. – 2016. – Т. 22. – С. 3–6.

#### REFERENCES

1. Kohn G., Price R., Demeester S. et al. Guidelines for the Management of Hiatal Hernia. SAGES, 2013:26. Doi: 10.1007/s00464-013-3173-3.
2. Memon M. Hiatal Hernia Surgery. Springer International Publishing AG, 2018:309.
3. Granderath F., Kamolz T., Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Springer-Verlag, Wien, 2006:320. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001267.
4. Braghetto I., Lanzarini E., Musleh M. et al. Thinking About Hiatal Hernia Recurrence After Laparoscopic Repair: When Should It Be Considered a True Recurrence? A Different Point of View. Int. Surg. 2018;103:105–115. Doi: 10.9738/INTSURG-D-17-00123.1.
5. Suppiah A., Sirimanna P., Vivian S. et al. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: qual-

- ity of life and recurrence after revision surgery. *Dis. Esoph.* 2017;30:1–8. Doi: 10.1093/dote/dow035.
6. Tatum J., Lipham J. Recurrent Hiatal Hernia: Evolving Definitions and Clinical Implications. *Clin. Surg.* 2018;3:1–5.
7. Juhasz A., Sundaram A., Hoshino M. et al. Outcomes of surgical management of symptomatic large recurrent hiatus hernia. *Surg. Endosc.* 2012;26:1501–1508. Doi: 10.1007/s00464-011-2072-8.
8. Grover B., Kothari S. Reoperative antireflux surgery. *Surg. Clin. North. Am.* 2015;95:629–640. Doi: 10.1016/j.suc.2015.02.014.
9. Singhal S., Kirkpatrick D., Masuda T. et al. Primary and redo antireflux surgery: outcomes and lessons learned. *J. Gastrointest. Surg.* 2018;22:177–186. Doi: 10.1007/s11605-017-3480-4.
10. Celasin H., Genc V., Celik S., Turcpar A. Laparoscopic revision surgery for gastroesophageal reflux disease. *Medicine.* 2017;96:1–5. Doi: 10.1097/MD.0000000000005779.
11. Frantzides C., Madan A., Carlson M. et al. Laparoscopic Revision of Failed Fundoplication and Hiatal Herniorraphy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2009;19:135–139. Doi: 10.1089/lap.2008.0245.
12. Daigle C., Funch-Jensen P., Calatayud D. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with anterior gastropexy: a multicenter study. *Surg. Endosc.* 2015;29:1856–1861. Doi: 10.1007/s00464-014-3877-z.
13. Higashi S., Nakajima K., Tanaka K. et al. Laparoscopic anterior gastropexy for type III/IV hiatal hernia in elderly patients. *Surgical Case Reports.* 2017;3:1–6. Doi: 10.1186/s40792-017-0323-1.
14. Chernousov A., Horobrih T., Vetshev F. Khirurgicheskoe lechenie bol'nih s priobretennim korotkim pishevodom. *Vestnik Natsional'nogo medico-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova.* 2011;6:28–35. (In Russ.).
15. Lutsevich O., Gallyamov E., Erin S. et al. Laparoskopicheskaya refundplikatsiya ili 63 mesyatsa bez izzhogi. *Moskovskii Khirurgicheskii Zhurnal.* 2017;2:18–24. (In Russ.).
16. Fedorov V., Burmistrov M., Sigal E. Analiz povtornih I rekonstruktivnih operatsiy u patsientov s grizhami pishevodnogo otverstiya diafragmi. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2016;22:3–6. (In Russ.).



© СС Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.33-089.86-072.1-084-08.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-25-30

К. В. Голубев<sup>1\*</sup>, Э. Э. Топузов<sup>2</sup>, В. В. Олейник<sup>1</sup>, Т. Р. Стучевская<sup>1</sup>, С. В. Горчаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМЫ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 24.09.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

Приведен обзор современных методов профилактики и лечения осложнений, возникающих после формирования чрескожной эндоскопической гастростомы. Рассмотрены представленные в современной литературе взгляды исследователей как на проблему в целом, так и на дискуссионные вопросы, касающиеся причин развития, мер профилактики и способов лечения осложнений чрескожной эндоскопической гастростомы, таких как засорение гастростомической трубки, нагноение послеоперационной раны, некротический фасциит, пневмоперитонеум, бампер-синдром, рост грануляций в зоне гастростомы, послеоперационное кровотечение и интрапаретальная гематома стенки желудка, травматическая дислокация гастростомической трубки, перитонит после чрескожной эндоскопической гастростомы, перистомальная несостоятельность, толстокишечный свищ, ранение печени и имплантационный метастаз в канале чрескожной эндоскопической гастростомы. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы с проведением рандомизированных контролируемых клинических исследований.

**Ключевые слова:** нейрогенная орофарингеальная дисфагия, чрескожная эндоскопическая гастростома, инсульт, осложнение чрескожной эндоскопической гастростомы

**Для цитирования:** Голубев К. В., Топузов Э. Э., Олейник В. В., Стучевская Т. Р., Горчаков С. В. Общие принципы профилактики и лечения осложнений чрескожной эндоскопической гастростомы (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):25–30. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-25-30.

\* **Автор для связи:** Кирилл Владимирович Голубев, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Россия, Санкт-Петербург, пер. Учебный, д. 5. E-mail: kirill\_golubev@inbox.ru.

Kirill V. Golubev<sup>1\*</sup>, Eldar E. Topuzov<sup>2</sup>, Vasilii V. Oleinik<sup>1</sup>, Tim R. Stuchevskaya<sup>1</sup>,  
Sergei V. Gorchakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Multi-Profile Hospital № 2», Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## GENERAL PRINCIPLES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY (review of literature)

Received 24.09.19; accepted 28.10.19

### Summary

We considered the views of researchers presented in the modern literature on both the problem as a whole and discussion questions regarding the causes of development, preventive measures, and methods of treating percutaneous endoscopic gastrostomy complications, such as clogging of the gastrostomy tube, peristomal wound infections, necrotic fasciitis, pneumoperitoneum, buried bumper syndrome, growth of granulations in the gastrostomy zone, postoperative bleeding and intraparietal hematoma of the gastric wall, traumatic dislocation of the gastrostomy tube, peritonitis after percutaneous endoscopic gastrostomy, peristomal leakage, colonic fistula, liver injury and abdominal wall metastasis at the percutaneous endoscopic gastrostomy site.

**Keywords:** neurogenic oropharyngeal dysphagia, percutaneous endoscopic gastrostomy, stroke, complication of percutaneous endoscopic gastrostomy

**For citation:** Golubev K. V., Topuzov E. E., Oleinik V. V., Stuchevskaya T. R., Gorchakov S. V. General principles for the prevention and treatment of complications of percutaneous endoscopic gastrostomy (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):25–30. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-25-30.

\* **Corresponding author:** Kirill V. Golubev, City Multi-Profile Hospital № 2, 5, Uchebnyi per., Saint Petersburg, Russia, 194354. E-mail: kirill\_golubev@inbox.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной практике в отношении пациентов с тяжелой нейрогенной орофарингеальной дисфагией (НОД) (в результате острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта), орофарингеального рака, тяжелых лицевых травм и т. п.), нуждающихся, при невозможности перорального приема пищи, в энтеральном питании, получает все большее применение метод формирования чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ). Ему, как и любому инвазивному методу лечения, свойственны осложнения [1].

Общая частота осложнений может достигать 22 %, что, однако, не снижает значимость, актуальность и относительную безопасность ЧЭГ для больных. Многие авторы отмечают меньшее число осложнений ЧЭГ по сравнению с длительно установленным назогастральным зондом [2]. Важным фактором выбора метода в пользу ЧЭГ является отсутствие свидетельств связи смертности с осложнениями, возникающими у пациентов вследствие формирования ЧЭГ [3]. Вместе с тем наличие осложнений диктует необходимость как дальнейшего совершенствования техники формирования ЧЭГ, так и разработки принципов профилактики и лечения самих осложнений.

Большая часть осложнений развивается в 1-ю неделю после формирования ЧЭГ, что требует особого внимания в наблюдении и уходе за больными в течение 8 дней после формирования ЧЭГ [4].

## ЗАСОРЕНИЕ ГАСТРОСТОМИЧЕСКОЙ ТРУБКИ

Наиболее частое (до 35 %) осложнение — засорение гастростомической трубки (возникающее в основном у трубок малого диаметра, в среднем 9 Fr). Для предупреждения засорения следует назначать прием противоязвенных препаратов, снижающих коагуляцию белков. До и после приема лекарств и пищи рекомендуется промыть гастростому 40 мл воды [5]. Лекарства перед введением растворять в воде. Ограничить прием солевых растворов — для предупреждения кристаллизации в трубке. Вводить смесь бикарбоната с ферментами поджелудочной железы. Промывать трубку газированными напитками или очищать с помощью эндоскопических катетеров, проволочных проводков, пластиковых щеточек [6].

## НАГНОЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ

К инфекционным осложнениям (2,3–30 %) относятся нагноения послеоперационной раны и мягких тканей парастомальной области [2]. Срок появления в среднем составляет 6,7 дня от момента

формирования ЧЭГ, а время заживления — до 12,6 дня.

Описано редкое фатальное осложнение — некротический фасциит — у больной с декомпенсированным сахарным диабетом на 14-е сутки от момента формирования ЧЭГ [7].

Развитию осложнения способствует целый ряд факторов: недостаточно широкий разрез; избыточное сдавление тканей между внутренним и наружным бамперами; нарушение методики и периодичности перевязок или невыполнение последних; отсутствие антибиотикопрофилактики; белково-энергетическая недостаточность; ожирение; наличие злокачественных заболеваний, цирроза печени; лучевая терапия; прием иммунодепрессантов и кортикостероидных препаратов [8].

Проведение антибиотикопрофилактики цефалоспорином первого поколения или антибиотиками пенициллинового ряда значимо, на 15 %, снижает абсолютную частоту осложнений [9].

Имеется опыт проведения профилактики орофарингеальной колонизации MRSA-резистентной микрофлоры интраназальным применением Мупи-роцина, ингаляционным применением Арбекацина и оральным применением Сульфаметоксазола и Триметоприма, что достоверно снижает частоту инфекционных осложнений [10]. Профилактикой нагноения послеоперационной раны является начало кормления пациента не ранее чем по прошествии 24 ч от момента формирования ЧЭГ, при обязательной установке гастростомы на отток. В результате секрет желудка, который содержит кислоту и бактерии, не попадает на свежую раневую поверхность канала гастростомы. Тем самым создаются лучшие условия для формирования и эпителизации канала, упрощается контроль в случае развития послеоперационного кровотечения [2].

Дренаж гнойного отделяемого осуществляется самостоятельно через гастростомическую рану. Необходимость вскрытия через дополнительные разрезы и дренирования парагастростомической флегмоны подкожной клетчатки передней брюшной стенки возникает редко. Лечение должно сопровождаться регулярной, до 5 раз в сутки, сменой повязок. Возможно применение гидрогелевой повязки с заменой ее через 3 дня. Есть сведения об успешном использовании гидрогелевой глицириновой повязки, не требующей смены в течение 7 дней, что снижает трудозатраты и стоимость лечения [1].

Метод формирования гастростомы с использованием телескопических бужей и возможностью гастропексии также сокращает частоту инфекционных осложнений мягких тканей перистомальной области за счет исключения инфицирования

гастростомической раны орофарингеальной микрофлорой при проведении гастростомической трубки через ротовую полость рооl-методом [11].

### **ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМ**

Частота — 8–18 %. Развивающийся непосредственно во время процедуры формирования ЧЭГ пневмоперитонеум не требует дополнительных лечебных мероприятий и разрешается самостоятельно. Тем не менее рекомендуется контролировать состояние, так как осложнение может проявиться в отсроченном периоде и потребует проведения экстренной операции [12].

### **БАМПЕР-СИНДРОМ**

В отдаленном периоде (по данным большинства авторов, на 21-й день после формирования ЧЭГ) есть опасность появления бампер-синдрома с частотой проявления от 1,5 до 8,8 %. При бампер-синдроме внутренний бампер вызывает пролежень стенки желудка и мягких тканей передней брюшной стенки с миграцией его до подкожной клетчатки. Это может стать причиной перфорации, кровотечения и перитонита [13].

Признаком развития данного осложнения является расстояние менее 1 см от внутреннего бампера до уровня кожи, фиксируемое по шкале на трубке. Фиброгастроскопия дает возможность увидеть в желудке изъязвление или свищевой ход. Соблюдение расстояния 1–1,5 см от кожи до наружного бампера, ослабление компрессии тканей между бамперами, использование силиконовых гастростомических трубок снижают возможность развития бампер-синдрома. Гастростомическую трубку, вызвавшую бампер-синдром, можно попытаться удалить эндоскопическим способом через рот [14]. После удаления трубки следует установить новую ЧЭГ по рооl-методике. В случае прохождения внутреннего бампера до подкожной клетчатки его можно извлечь вытягиванием за гастростомическую трубку. В случае невозможности эндоскопического удаления бампера при нахождении его в поддиафрагмальном пространстве применяют лапаротомный или лапароскопический подходы для удаления бампера с последующей реконструкцией гастростомы [15].

### **ГРАНУЛЯЦИИ В ЗОНЕ ГАСТРОСТОМЫ**

В 7,8 % случаев в области гастростомической раны отмечен рост грануляций. Лечение осуществляется посредством прижигания грануляций раствором нитрата серебра [16].

### **КРОВОТЕЧЕНИЕ, ВНУТРИСТЕНОЧНАЯ ГЕМАТОМА ЖЕЛУДКА**

Вследствие пересечения сосудов кожи, подкожной клетчатки, а также надрывов слизистой пищевода и желудка могут возникать кровотечения, частота которых находится в интервале от 0,3 до 2,7 % [17, 18]. Коагулопатии или травмы во время

эндоскопической манипуляции могут стать причиной крайне редкого осложнения — гематомы стенки желудка [19]. Хроническая почечная недостаточность, антикоагулянтная терапия являются факторами, увеличивающими риск кровотечения. Тем не менее многие авторы не выявили статистически значимой причинно-следственной связи между развитием кровотечения и приемом антикоагулянтов [4, 20]. Как вероятная причина развития кровотечения исследователями описан прием ингибиторов обратного захвата серотонина, а причиной отсроченных кровотечений могут быть эзофагит, гастрит с эрозивным поражением, а также язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [21].

Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ASGE) рекомендует:

1) не отменять прием аспирина и нестероидных препаратов у пациентов с высоким риском тромбоэмболии;

2) отменять прием Клопидогреля у пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений и высоким риском кровотечения. Варфарин следует заменить на нефракционированный гепарин в качестве «мост-терапии», с контролем МНО крови ниже 1,5 ед. [22].

Кровотечение чаще всего купируется временной компрессией между бамперами или прошиванием кровоточащих сосудов кожи и подкожной клетчатки, не требующими проведения гемо- и плазматрансфузии. Редкие описанные случаи гематомы стенки желудка, возникшие при пункции, были пролечены консервативными методами. Формирование ЧЭГ переносилось на 3 дня, отменялась дезагрегантная терапия, и гастростома формировалась на новом месте [17].

В литературе встречаются единичные сообщения о фатальных кровотечениях в ходе формирования ЧЭГ с ранениями селезеночной, верхней брыжеечной вен, а также с повреждением левой желудочной артерии [23].

### **ТРАВМАТИЧЕСКАЯ ДИСЛОКАЦИЯ. ПЕРИТОНИТ**

Травматическая дислокация ЧЭГ чаще происходит у пациентов в состоянии психомоторного возбуждения или во время занятий лечебной физкультурой (средний срок события — 4,8 суток) [24]. В 1-ю неделю от момента формирования ЧЭГ травматическую дислокацию принято считать ранним осложнением, которое происходит с частотой от 1,3 до 2,3 %. В позднем периоде, по истечении недели от формирования ЧЭГ, осложнение случается в 5,5 %. В течение 1-й недели, при несформированном канале гастростомы, травматическая дислокация может быть причиной перитонита. Другая причина перитонита — некроз стенки желудка в зоне гастростомы при бампер-синдроме [13].

После травматической дислокации в первые 24 ч от формирования ЧЭГ повторное введение трубки по не сформированному каналу затруднено. Успешное введение составляет 50 % и должно быть подтверждено методом ультразвуковой диагностики (УЗД). При неудачных попытках повторного введения гастростомической трубки или при развитии некроза стенки желудка в ранние сроки выполняется экстренная операция. Начиная со 2-х суток повторную установку трубки можно завершить успешно в подавляющем большинстве случаев [25].

### **ПЕРИСТОМАЛЬНАЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ**

При нарушении репаративных процессов существует опасность в 1 – 2 % перистомальной несостоятельности, которая характеризуется увеличением диаметра свищевого хода и подтеканием желудочного содержимого. К терапии назначаются прокинетики, противоязвенные, антисекреторные препараты и местно – цинкосодержащие мази [6]. При увеличении свищевого хода более 1 см рекомендовано через ЧЭГ провести тонкий зонд в тощую кишку для кормления, а гастростомическую трубку использовать для декомпрессии желудка и оттока содержимого. Есть сообщения об эффективных результатах при использовании двухпросветных трансгастральных еюностом для купирования перистомальной несостоятельности [26]. Альтернативный подход – удаление гастростомической трубки, парентеральное питание на короткий период, назначение инфузионной терапии с последующим назоеюнальным питанием через зонд. При сужении диаметра свища по его ходу можно провести гастростомическую трубку, продолжив кормление, или дождаться полного закрытия свища с дальнейшим формированием ЧЭГ в другом месте [27].

### **ТОЛСТОКИШЕЧНЫЕ СВИЩИ**

Осложнениями после формирования ЧЭГ являются наружные желудочно-толстокишечные и толстокишечные свищи (от 0 до 1,3 %) [28]. Формирование свищей может быть связано с местным септическим процессом после ЧЭГ при близком расположении стенки ободочной кишки с последующей аррозией и пролежнем ее гастростомической трубкой, а также с пункцией желудка через просвет ободочной кишки, находящейся в интерпозиции между передней брюшной стенкой и стенкой желудка [29]. Последнее становится более вероятным при спаечном процессе в брюшной полости.

Профилактические меры для предотвращения образования свищей состоят в соблюдении правил формирования ЧЭГ – в первую очередь, в определении зоны трансиллюминации, т. е. свечения лампы эндоскопа, видимого на передней брюшной стенке. В случаях, когда на фоне спаечных процессов имеется смещение органов брюшной полости после предшествующих операций, можно использовать УЗД или спиральную компьютерную

томографию брюшной полости. Применяется методика «безопасного пути», когда полость желудка пунктируется иглой в зоне, планируемой для ЧЭГ. Если при визуальном эндоскопическом контроле игла отсутствует в полости желудка, а в шприце при аспирации появляется воздух или кишечное содержимое, следует заподозрить прокол кишки [30].

При сформированном свищевом канале предлагаются различные подходы лечения, от менее инвазивных эндоскопических до более радикальных хирургических. Наиболее простым является эндоскопическое удаление гастростомической трубки с последующим ожиданием спонтанного закрытия свища. Возможно клипирование свищевого дефекта при фиброколоноскопии. С осложнением удавалось справляться путем заполнения свищевого хода медицинским клеем [31]. Закрытие свища возможно при лапароскопической операции путем прошивания свищевого хода степлером с одномоментным формированием новой ЧЭГ [28].

### **РАНЕНИЕ ПЕЧЕНИ**

Травма печени – редкое осложнение при формировании ЧЭГ [32]. Предупреждает осложнение техника «безопасного пути» при выборе места пункции и УЗД-контроле.

### **ИМПЛАНТАЦИОННЫЙ МЕТАСТАЗ В КАНАЛЕ ЧЭГ**

Частота развития данного осложнения меньше 1 %. Его причина в механической миграции опухолевых клеток во время протягивания внутреннего бампера через гортаноглотку и пищевод с последующей имплантацией в зону гастростомической послеоперационной раны [11]. Подвержены ему больные раком гортани и пищевода с низкодифференцированными формами, большими размерами опухоли и запущенными стадиями онкологического процесса. В связи с этим формирование ЧЭГ рекомендуется после удаления опухоли [33].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таковы существующие в современной доказательной медицине и могущие быть рекомендованными к использованию коллегами основные принципы и методы профилактики и лечения осложнений ЧЭГ. А наличие ряда позиций, в отношении которых существуют альтернативные суждения, требует проведения дальнейших исследований.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### **Conflict of interest**

Authors declare no conflict of interest.

### **Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая

получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Blumenstein I., Shastri Y. M., Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions // *World J. of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 26. – P. 8505–8524.
2. Yuruker S., Koca B., Karabicak I. et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Technical Problems, Complications, and Management // *The Indian J. of Surgery*. – 2015. – Vol. 77, № 3. – P. 1159–1164.
3. James M. K., Ho V. P., Tiu S. P. et al. Low Abdominal Wall Thickness May Predict Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Complications // *The Am. surgeon*. – 2017. – Vol. 83, № 2. – P. 183–190.
4. Richter-Schrag H. J., Richter S., Ruthmann O. et al. Risk factors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: a case series of 1041 patients // *Canadian J. of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 201–206.
5. Dandele L. M., Lodolce A. E. Efficacy of agents to prevent and treat enteral feeding tube clogs // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 45, № 5. – P. 676–680.
6. Schrag S. P., Sharma R., Jaik N. P. et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review // *J. of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*. – 2007. – Vol. 16, № 4. – P. 407–418.
7. Mohd Said M. R., Abdul Rani R., Raja Ali R. A. et al. Abdominal wall necrotising fasciitis: A rare but devastating complication of the percutaneous endoscopic gastrostomy procedure // *The Medical J. of Malaysia*. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 77–79.
8. Lipp A., Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2006. – Vol. 18, № 4. Doi: 10.1002/14651858.CD005571.pub2.
9. Jafri N. S., Mahid S. S., Minor K. S. et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 647–656.
10. Horiuchi A., Nakayama Y., Kajiyama M. et al. Nasopharyngeal decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can reduce PEG peristomal wound infection // *The Am. j. of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 274–277.
11. Shastri Y. M., Hoepffner N., Tessmer A. et al. New introducer PEG gastrostomy does not require prophylactic antibiotics: multicenter prospective randomized double-blind placebo-controlled study // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2008. – Vol. 67, № 4. – P. 620–628.
12. Nazarian A., Cross W., Kowdley G. C. Pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy among adults in the intensive care unit: incidence, predictive factors, and clinical significance // *The American surgeon*. – 2012. – Vol. 78, № 5. – P. 591–594.
13. Afifi I., Zarour A., Al-Hassani A. et al. The Challenging Buried Bumper Syndrome after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy // *Case reports in gastroenterology*. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 224–232.
14. Müller-Gerbes D., Aymaz S., Dormann A. J. Management of the buried bumper syndrome: a new minimally invasive technique – the push method // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 1145–1148.
15. Lee T. H., Lin J. T. Clinical manifestations and management of buried bumper syndrome in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2008. – Vol. 68, № 3. – P. 580–584.
16. McClave S. A., Chang W. K. Complications of enteral access // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 739–751.
17. Lee C. C., Ravindranathan S., Choksi V. Intraoperative Gastric Intramural Hematoma: A Rare Complication of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy // *The Am. j. of case reports*. – 2016. – Vol. 17. – P. 963–966.
18. Lucendo A. J., Sánchez-Casanueva T., Redondo O. et al. Risk of bleeding in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube insertion under antiplatelet therapy: a systematic review with a meta-analysis // *Revista Española de Enfermedades Digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 128–136.
19. Itaba S., Kaku T., Minoda Y. et al. Gastric intramural hematoma caused by endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy // *Endoscopy*. – 2014. – Vol. 46. Doi: 10.1055/s-0034-1390867.
20. Lucendo A. J., Frigal-Ruiz A. B. Percutaneous endoscopic gastrostomy: An update on its indications, management, complications, and care // *Revista española de enfermedades digestivas*. – 2014. – Vol. 106, № 8. – P. 529–539.
21. Richter J. A., Patrie J. T., Richter R. P. et al. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2011. – Vol. 74, № 1. – P. 22–34.
22. Anderson M. A., Ben-Menachem T., Gan S. I. et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2009. – Vol. 70, № 6. – P. 1060–1070.
23. Heyland D. K., Stephens K. E., Day A. G. et al. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: a multicenter observational study // *Clinical nutrition*. – 2011. – Vol. 30, № 2. – P. 148–155.
24. Qureshi A. Z., Jenkins M. R., Thornhill T. H. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding during neurorehabilitation. Ifs, ands, or buts // *Neurosciences*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 69–71.
25. Darouiche R. O. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence // *Clinical infectious diseases*. – 2001. – Vol. 33, № 9. – P. 1567–1572.
26. Baskin W. N. Acute complications associated with bedside placement of feeding tubes // *Nutrition in clinical practice*. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 40–55.
27. Vasant D. H., Lal S., Blackett B. D. et al. Closure of a large high-output gastrocutaneous fistula with combined postpyloric feeding and aggressive medical therapy // *BMJ case reports*. – 2012. Doi: 10.1136/bcr-2012-007267.
28. Heuss L. T., Spalinger R. The colocolocutaneous fistula – a rare complication of percutaneous endoscopic gastrostomy // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2012. – Vol. 137, № 40. – P. 2043–2046.
29. Kim H. S., Bang C. S., Kim Y. S. et al. Two cases of gastrocolocolocutaneous fistula with a long asymptomatic period after percutaneous endoscopic gastrostomy // *Intestinal research*. – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 251–255.
30. Friedmann R., Feldman H., Sonnenblick M. Misplacement of percutaneously inserted gastrostomy tube into the colon: report of 6 cases and review of the literature // *J. of parenteral and enteral nutrition*. – 2007. – Vol. 31, № 6. – P. 469–476.
31. Alsayari K., Masoodi I. Endoscopic glue injection with application of hemostatic clips: a novel method of closing a gastro colonic fistula after PEG tube complication // *Nigerian j. of medicine*. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 163–165.

32. Wiggins T. F., Kaplan R., DeLegge M. H. Acute hemorrhage following transhepatic PEG tube placement // Digestive diseases and sciences. – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 167–169.

33. Volkmer K., Meyer T., Sailer M. et al. Metastasis of an esophageal carcinoma at a PEG site-case report and review of the literature // Zentralblatt für Chirurgie. – 2009. – Vol. 134, № 5. – P. 481–485.

## REFERENCES

1. Blumenstein I., Shastri Y. M., Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(26):8505–8524.

2. Yuruker S., Koca B., Karabicak I. et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Technical Problems, Complications, and Management. The Indian Journal of Surgery. 2015; 77(3):1159–1164.

3. James M. K., Ho V. P., Tiu S. P. et al. Low Abdominal Wall Thickness May Predict Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Complications. The American surgeon. 2017; 83(2):183–190.

4. Richter-Schrag H. J., Richter S., Ruthmann O. et al. Risk factors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: a case series of 1041 patients. Canadian Journal of Gastroenterology. 2011;25(4):201–206.

5. Dandele L. M., Lodolce A. E. Efficacy of agents to prevent and treat enteral feeding tube clogs. The Annals of pharmacotherapy. 2011;45(5):676–680.

6. Schrag S. P., Sharma R., Jaik N. P. et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD. 2007;16(4):407–418.

7. Mohd Said M. R., Abdul Rani R., Raja Ali R. A. et al. Abdominal wall necrotising fasciitis: A rare but devastating complication of the percutaneous endoscopic gastrostomy procedure. The Medical Journal of Malaysia. 2017;72(1):77–79.

8. Lipp A., Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. The Cochrane database of systematic reviews. 2006;18(4). Doi: 10.1002/14651858.CD005571.pub2.

9. Jafri N. S., Mahid S. S., Minor K. S. et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2007;25(6):647–656.

10. Horiuchi A., Nakayama Y., Kajiyama M. et al. Nasopharyngeal decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can reduce PEG peristomal wound infection. The American journal of gastroenterology. 2006; 101(2):274–277.

11. Shastri Y. M., Hoepffner N., Tessmer A. et al. New introducer PEG gastrostomy does not require prophylactic antibiotics: multicenter prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Gastrointestinal endoscopy. 2008; 67(4):620–628.

12. Nazarian A., Cross W., Kowdley G. C. Pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy among adults in the intensive care unit: incidence, predictive factors, and clinical significance. The American surgeon. 2012;78(5):591–594.

13. Afifi I., Zarour A., Al-Hassani A. et al. The Challenging Buried Bumper Syndrome after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. Case reports in gastroenterology. 2016;10(2):224–232.

14. Müller-Gerbes D., Aymaz S., Dormann A. J. Management of the buried bumper syndrome: a new minimally invasive technique – the push method. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2009;47(11):1145–1148.

15. Lee T. H., Lin J. T. Clinical manifestations and management of buried bumper syndrome in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. Gastrointestinal endoscopy. 2008;68(3):580–584.

16. McClave S. A., Chang W. K. Complications of enteral access. Gastrointestinal endoscopy. 2003;58(5):739–751.

17. Lee C. C., Ravindranathan S., Choksi V. Intraoperative Gastric Intramural Hematoma: A Rare Complication of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. The American journal of case reports. 2016;17:963–966.

18. Lucendo A. J., Sánchez-Casanueva T., Redondo O. et al. Risk of bleeding in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube insertion under antiplatelet therapy: a systematic review with a meta-analysis. Revista Española de Enfermedades Digestivas: organo official de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2015; 107(3):128–136.

19. Itaba S., Kaku T., Minoda Y. et al. Gastric intramural hematoma caused by endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy. Endoscopy. 2014;46. Doi: 10.1055/s-0034-1390867.

20. Lucendo A. J., Frigal-Ruiz A. B. Percutaneous endoscopic gastrostomy: An update on its indications, management, complications, and care. Revista española de enfermedades digestivas. 2014;106(8):529–539.

21. Richter J. A., Patrie J. T., Richter R. P. et al. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel. Gastrointestinal endoscopy. 2011;74(1):22–34.

22. Anderson M. A., Ben-Menachem T., Gan S. I. et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointestinal endoscopy. 2009;70(6):1060–1070.

23. Heyland D. K., Stephens K. E., Day A. G. et al. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: a multicenter observational study. Clinical nutrition. 2011; 30(2):148–155.

24. Qureshi A. Z., Jenkins M. R., Thornhill T. H. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding during neurorehabilitation. Ibs, ands, or buts. NeuroSciences. 2016;21(1):69–71.

25. Darouiche R. O. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. Clinical infectious diseases. 2001;33(9):1567–1572.

26. Baskin W. N. Acute complications associated with bedside placement of feeding tubes. Nutrition in clinical practice. 2006;21(1):40–55.

27. Vasant D. H., Lal S., Blackett B. D. et al. Closure of a large high-output gastrocutaneous fistula with combined postpyloric feeding and aggressive medical therapy. BMJ case reports. 2012. Doi: 10.1136/bcr-2012-007267.

28. Heuss L. T., Spalinger R. The colocolic fistula – a rare complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2012; 137(40):2043–2046.

29. Kim H. S., Bang C. S., Kim Y. S. et al. Two cases of gastrocolocutaneous fistula with a long asymptomatic period after percutaneous endoscopic gastrostomy. Intestinal research. 2014;12(3):251–255.

30. Friedmann R., Feldman H., Sonnenblick M. Misplacement of percutaneously inserted gastrostomy tube into the colon: report of 6 cases and review of the literature. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2007;31(6):469–476.

31. Alsayari K., Masoodi I. Endoscopic glue injection with application of hemostatic clips: a novel method of closing a gastro colonic fistula after PEG tube complication. Nigerian journal of medicine. 2011;20(1):163–165.

32. Wiggins T. F., Kaplan R., DeLegge M. H. Acute hemorrhage following transhepatic PEG tube placement. Digestive diseases and sciences. 2007;52(1):167–169.

33. Volkmer K., Meyer T., Sailer M. et al. Metastasis of an esophageal carcinoma at a PEG site-case report and review of the literature. Zentralblatt für Chirurgie. 2009;134(5): 481–485.



© СС Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.832-004.2:616.1.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42

**Н. А. Неофидов<sup>1,2\*</sup>, Н. А. Тотолян<sup>2</sup>, М. В. Шумилина<sup>1,2</sup>, А. А. Скоромец<sup>2</sup>,  
Е. П. Евдошенко<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31»,  
Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (обзор литературы)

*Поступила в редакцию 10.05.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.*

### Резюме

Коморбидность является одним из факторов, определяющих течение рассеянного склероза. Кардиоваскулярная патология является одной из самых распространенных в популяции в целом, особенно в возрастных группах старше 50 лет. В нескольких исследованиях показано, что артериальная гипертензия и дислипидемия оказывают влияние на течение, скорость прогрессирования и нейровизуализационные характеристики пациентов с рассеянным склерозом. Важным вопросом является влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на течение сопутствующих заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом и влияние сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Противоречивым остается вопрос о применении статинов при рассеянном склерозе. В настоящем обзоре приведены данные о сосудистой коморбидности при рассеянном склерозе, включающие в себя распространенность факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих сосудистых заболеваний в популяции пациентов с рассеянным склерозом. Также проанализированы данные о влиянии сердечно-сосудистой патологии на течение и терапию рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, коморбидность, сосудистая коморбидность, артериальная гипертензия, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, дислипидемия, ожирение

**Для цитирования:** Неофидов Н. А., Тотолян Н. А., Шумилина М. В., Скоромец А. А., Евдошенко Е. П. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение рассеянного склероза (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):31 – 42. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.

\* **Автор для связи:** Николай Александрович Неофидов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

**Nikolay A. Neofidov<sup>1,2\*</sup>, Natalia A. Totolyan<sup>2</sup>, Maria V. Shumilina<sup>1,2</sup>,  
Alexandr A. Skoromets<sup>2</sup>, Evgeniy P. Evdoshenko<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 31, City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## THE EFFECT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS (review of literature)

*Received 10.05.19; accepted 28.10.19*

### Summary

Comorbidity is one of the factors determining the course of multiple sclerosis. Cardiovascular pathology is one of the most common in the population as a whole, especially in age groups over 50. Several studies showed that arterial hypotension and dyslipidemia affected the course, progression rate, and neuroimaging characteristics of patients with multiple sclerosis. An important

issue is the effect of disease modifying therapy on the course of concomitant diseases in patients with multiple sclerosis and the effect of concomitant diseases on the effectiveness and safety of disease modifying therapy. The question of the use of statins in multiple sclerosis remains controversial. This review presents data on vascular comorbidity in multiple sclerosis, including the prevalence of risk factors for cardiovascular pathology and concomitant vascular diseases in the population of patients with multiple sclerosis. Data on the effect of cardiovascular pathology on the course and treatment of multiple sclerosis were also analyzed.

**Keywords:** multiple sclerosis, comorbidity, vascular comorbidity, hypertension, stroke, chronic heart failure, ischemic heart disease, myocardial infarction, dyslipidemia, obesity

**For citation:** Neofidov N. A., Totolyan N. A., Shumilina M. V., Skoromets A. A., Evdoshenko E. P. The effect of cardiovascular diseases on the course of multiple sclerosis (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):31–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.

\* **Corresponding author:** Nikolay A. Neofidov, FSBEI HEI. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с аутоиммунными и нейродегенеративными механизмами, которые оказывают значительное влияние друг на друга и приводят к необратимым, инвалидизирующим изменениям в ЦНС [1]. Течение рассеянного склероза значительно индивидуально, различается по степени активности и скорости прогрессирования заболевания. На данный момент определено большое число факторов, влияющих на течение и прогноз РС [2]. Пик первых клинических проявлений приходится на 3-е десятилетие жизни, бремя болезни — на 4-е и 5-е десятилетия [3]. Кардиоваскулярная патология является одной из самых распространенных в популяции в целом, особенно в возрастных группах старше 50 лет. В последние годы изучается влияние на развитие и прогрессирование РС сопутствующих сосудистых заболеваний и факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), инфаркт миокарда, инсульт, хроническую сердечную недостаточность, дислипидемию, ожирение, сахарный диабет (СД) и др. [4]. В связи с этим изучаются новые аспекты патогенеза РС, а именно — эндотелиальная дисфункция [5] и другие изменения сосудистой стенки [6]. В нескольких исследованиях показано, что АГ и дислипидемия оказывают влияние на течение, скорость прогрессирования и невро-визуализационные характеристики пациентов с РС [4, 7–10]. Отмечено, что у молодых пациентов с РС повышен риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с популяцией в целом [11–15]. Важным вопросом является влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), на течение сопутствующих заболеваний у пациентов с РС [10] и влияние сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность ПИТРС. Противоречивым остается вопрос о применении статинов при РС [16–21]. В настоящем обзоре приведены данные о сосудистой коморбидности при РС, включающие в себя распространенность факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих сосудистых заболеваний в популяции пациентов с РС. Также проанализированы данные о влиянии сердечно-сосудистой патологии на течение и терапию РС.

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

### Распространенность АГ в популяции пациентов с РС

Распространенность АГ у пациентов с РС, по данным разных авторов [12, 22], составляет от 0,42 до 30,1 %. Следует отметить разнонаправленность результатов исследований, как с большей распространенностью АГ в группе РС, так и с меньшей по сравнению с группой сравнения. Однако при увеличении объема выборки наблюдается тенденция к более низким значениям распространенности АГ в группе РС по сравнению с группой сравнения [23–26]. Одно из крупных исследований 2016 г. [27] продемонстрировало, что распространенность АГ не различалась между популяциями для лиц с РС и групп сравнения в возрастных диапазонах 20–44 года и 45–59 лет, а у лиц старше 60 лет частота АГ была ниже в популяции РС. Среди женщин с РС распространенность АГ на 16 % выше по сравнению с общей популяцией, в то время как среди мужчин с РС распространенность АГ на 48 % выше, чем в общей популяции, по данным другого исследования [23].

### Влияние АГ на течение РС

Крупное исследование с использованием канадского реестра пациентов с РС, NARCOMS [4], продемонстрировало влияние сосудистой коморбидности на прогрессирование инвалидизации у пациентов с РС. Среди пациентов с РС, сообщивших о наличии АГ, риск необходимости односторонней опоры при ходьбе был выше на 25 % (ОШ 1,25; ДИ 95 %: 1,15–1,36), а двусторонней опоры — на 17 % (ОШ 1,56; ДИ 95 %: 1,05–1,31) по сравнению с пациентами, не сообщавшими о наличии АГ, группы не различались по возрасту, полу, социально-экономическому статусу, возрасту и году дебюта РС. В другом исследовании [28] оценивалось влияние АГ на зрительные расстройства при РС. Развитие АГ в любой момент РС было связано с повышенным риском развития зрительных расстройств разной степени выраженности — на 16–32 %. Недостатком описанных исследований является оценка состояния пациентов с помощью опросников для самостоятельного заполнения пациентами (далее — опросников), использованных для оценки

не только наличия сосудистой коморбидности, но и инвалидизации пациентов. Использование опросников как для определения исхода, так и для определения фактора, влияющего на исход, может не отражать объективное состояние проблемы в популяции в целом. По данным исследования [29], в российской популяции у пациентов с РС при наличии АГ выявлено значительно меньшее время до достижения 3,0 ( $p = 0,002$ ) и 4,0 ( $p = 0,02$ ) балла по шкале EDSS по сравнению с пациентами без АГ. Также для пациентов с РС и сопутствующей АГ выявлен больший риск достижения 3,0, 4,0 и 6,0 балла по шкале EDSS по сравнению с пациентами без АГ [29]. В другом исследовании [10] выявлено, что пациенты с РС и АГ в среднем выполняли тест ходьбы на 25 футов на 0,06 м/с ( $p = 0,0003$ ) медленнее, чем пациенты без АГ. Однако в этой же работе продемонстрировано, что наличие АГ не оказывает значимого влияния на появление новых или увеличивающихся Т2-гиперинтенсивных очагов или контрастных очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с РС. Данное противоречие, вероятнее всего, связано с влиянием сосудистой коморбидности на нейродегенеративные механизмы при РС и, в меньшей степени, на воспалительные, что и отражается в отсутствии влияния АГ на радиологическую активность у пациентов с РС.

Таким образом, имеющиеся в научной литературе данные в целом не подтверждают большую распространенность АГ в популяции пациентов с РС, но вместе с тем свидетельствуют о возможном влиянии АГ на течение и прогноз РС и должны учитываться при назначении и мониторинге терапии пациентов с РС, с учетом возможного повышения артериального давления во время приема некоторых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (Терифлуномида).

### **ДРУГИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ**

#### **Распространенность других кардиоваскулярных заболеваний в популяции пациентов с РС**

К другим кардиоваскулярным заболеваниям, взаимосвязь которых с РС обсуждается в научных публикациях, относятся хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт. По данным литературы [11 – 15], у пациентов с РС риск кардиоваскулярной патологии выше, чем в популяции в целом. В одном крупном канадском исследовании [27] (группа РС – 44 452, контрольная группа – 220 849) распространенность кардиоваскулярной патологии не различалась между группами (отношение шансов – 1,0), однако в группе пациентов с РС в возрасте 22 – 44 года заболеваемость ишемической болезнью сердца была выше на 59 % по сравнению с группой контроля того же возраста (отношение

шансов – 1,59) и не отличалась у лиц в возрасте старше 60 лет (отношение шансов – 1,01).

#### **Влияние РС на риск других кардиоваскулярных заболеваний**

Ряд недавних исследований свидетельствует о более высоком риске при РС инфаркта миокарда [12, 14], ишемического инсульта [11 – 15, 25, 30, 31], хронической сердечной недостаточности [12, 14, 25]. Кроме того, относительный риск инфаркта миокарда выше у молодых пациентов с РС, тогда как риск хронической сердечной недостаточности и инсульта выше у пожилых пациентов с РС [12]. Другое исследование [13] продемонстрировало, что риск инсульта в группе РС в течение 1 года и 2 – 5 лет наблюдения в 12,1 и в 4,69 раза выше, чем в контрольной группе соответственно. При этом наиболее высоким был риск для пациентов моложе 40 лет и снижался с возрастом. Ряд исследований [11, 12] демонстрирует, что риск фибрилляции предсердий и других нарушений сердечного ритма ниже у пациентов с РС, чем в общей популяции. В одном исследовании риск нарушений сердечного ритма был выше у больных РС: отношение рисков между группами РС и контрольной составило 2,5. В исследовании, проведенном в Швеции [11], риск кардиоваскулярных заболеваний рассчитывался для пациентов с разным течением РС. Так, риск кардиоваскулярной патологии в целом наиболее высок для пациентов с РРРС (отношение шансов РРРС – 1,38, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – 1,30, первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) – 1,15), риск цереброваскулярной болезни также выше для пациентов с РРРС (отношение шансов РРРС – 1,65, ВПРС – 1,21, ППРС – 1,08). Однако в случае хронической сердечной недостаточности риск оказался наиболее высоким для пациентов с ППРС по сравнению с пациентами с РРРС (отношение шансов ВПРС – 1,4, ППРС – 1,51). 5-летний абсолютный риск сердечно-сосудистой патологии составил 9,8 % в группе РС и 8,6 % в контрольной группе.

Множественные популяционные исследования продемонстрировали более высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с РС, что, вероятно, связано с общими провоспалительными изменениями в организме и, в частности, с активацией эндотелия.

#### **Влияние других кардиоваскулярных заболеваний на течение РС**

У пациентов с РС, у которых имела место ишемическая болезнь сердца, и пациентов с РС без ишемической болезни сердца не было значимой разницы в показателях нарушений функции ходьбы [4]. Наличие ишемической болезни сердца увеличивало риск зрительных расстройств при РС (легких –

на 27 %, умеренных — на 45 %, тяжелых — на 20 %), что, на первый взгляд, не имеет причинно-следственной связи, но в целом согласуется с данными об участии сосудистых факторов (состояние микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и др.) в патогенезе и формировании семиотики РС [28]. В этой же работе приводятся также данные о том, что наличие поражения периферических артерий при РС связано с более высоким риском зрительных расстройств (легких — на 45 %, умеренных — на 63 %, тяжелых — на 90 %). Авторы использовали оценку функции именно зрительного анализатора в качестве модели для анализа влияния коморбидности, поскольку зрительные функции с высокой частотой нарушены при РС, а также в исследовании возможна самостоятельная их оценка пациентами с помощью валидированного инструмента, применяемого в рамках реестра NARCOMS [28].

Таким образом, на данный момент недостаточно данных, чтобы судить об отрицательном влиянии такого кардиоваскулярного заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, на течение РС. В то же время выявлено отрицательное влияние кардиоваскулярных заболеваний на зрительные функции при РС, что может свидетельствовать о вкладе кардиоваскулярных заболеваний в увеличение инвалидизации, однако требуются дополнительные исследования с оценкой других функциональных систем.

## **ДИСЛИПИДЕМИЯ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ**

### **Распространенность дислипидемии в популяции пациентов с РС**

Дислипидемия является доказанным фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Изучение распространенности при РС и влияния дислипидемии на течение РС является сложной задачей, так как требует проведения специальных лабораторных анализов, а регистрация уровня липидов в рутинной клинической практике не выполняется всем пациентам без клинических сосудистых эпизодов и может не отражать распространенность дислипидемии в популяции в целом. По данным разных авторов [27, 30], распространенность дислипидемии у пациентов с РС составляет от 0,7 до 46,7 %. При этом отношение шансов, т. е. риск дислипидемии у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, варьируется в разных исследованиях от 0,85 до 2,56 [26, 32]. Во всех исследованиях распространенность дислипидемии была выше в более старших возрастных группах — как при РС, так и в группах сравнения. В одной работе [27] распространенность дислипидемии была на 36 % ниже в популяции РС, чем в сопоставимой группе населения (обследование проводилось в период с 1995 по 2005 г.). В этом же

исследовании частота дислипидемии была на 43 % ниже у женщин, чем у мужчин в группе пациентов с РС. По данным проспективного исследования [7], у пациентов в группе РС выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (медиана — 1,07 и 0,86 ммоль/л соответственно), однако при этом показатели находились в пределах референсных значений для популяции в целом. Уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХ) в среднем ниже в группе пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов с РС выявлено значительное увеличение уровня окисленных ЛПНП, С-реактивного белка (СРБ), а также повышен уровень адипонектина по сравнению с контрольной группой, возможно, в качестве ответного повышения уровня противовоспалительной активности иммунной системы.

### **Влияние дислипидемии на течение РС**

По данным исследования [4], основанного на методе анкетирования пациентов, у пациентов с РС гиперхолестеринемия связана с увеличением риска нарушений ходьбы. Так, риск легких нарушений ходьбы выше на 35 %, риск использования односторонней опоры при ходьбе выше на 33 %, риск необходимости двусторонней опоры при ходьбе выше на 24 % [4]. Также дислипидемия приводит к более высокому риску зрительных нарушений (легких — на 83 %, умеренных — на 75 %, тяжелых — на 59 %) [28]. Наличие дислипидемии также связано с более высоким риском инвалидизации по шкале EDSS [26].

В одном исследовании [7] выявлена положительная корреляция между значением EDSS и уровнем окисленных ЛПНП. По мнению авторов данного исследования, дислипидемия у пациентов с РС может усиливать воспалительные процессы, связанные с эндотелием. В другом исследовании [8] показано, что более высокий индекс массы тела (ИМТ), коэффициент ОХ, аполипопротеина В, отношения аполипопротеина В/аполипопротеина А-1 в модели, скорректированной по полу, возрасту, статусу курения, связаны с более высокой инвалидизацией пациентов по шкале EDSS и MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale), учитывающей длительность заболевания РС и степень инвалидизации. Однако авторы статьи ставят вопрос об обратной причинности данного явления в группе пациентов с РС, т. е. увеличивают ли ИМТ и неблагоприятный профиль липидов инвалидизацию, или же повышенная инвалидизация приводит к более высокому ИМТ и более неблагоприятному профилю липидов. В их последующем проспективном анализе [8] было обнаружено, что высокое отношение ОХ/ЛПВП связано с более высоким темпом годового увеличения баллов по шкале EDSS. Обратная причинность в данном случае была исключена.

Неблагоприятная связь повышения ЛПНП, ТГ и ОХ с инвалидизацией была также доказана в ряде других исследований [9]. В исследовании, оценивавшем офтальмологические нарушения при РС [33], выявлено, что высокий уровень холестерина приводит к большему истончению слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с РС, перенесших неврит зрительного нерва.

Взаимосвязь дислипидемии с динамикой показателей МРТ неоднозначна. В крупном исследовании [10] отношение шансов увеличения числа гиперинтенсивных Т2-очагов в головном мозге по данным МРТ в группе больных РС с дислипидемией в сравнении с больными РС без дислипидемии составило 1,02, а отношение шансов по числу очагов, накапливающих контрастное вещество, в тех же группах составило 0,96, что не позволяет говорить о влиянии дислипидемии на радиологическую активность при РС. Однако ряд других исследований выявил негативное влияние дислипидемии на радиологические показатели при РС. В исследовании пациентов с клинически изолированным синдромом [34] продемонстрировано, что высокий уровень ТГ и ЛПНП был связан с большим числом новых очагов демиелинизации и увеличением уже существующих очагов за период наблюдения в течение 2 лет и большей скоростью атрофии головного мозга. В другом исследовании [9] продемонстрировано меньшее число очагов в головном мозге, накапливающих контрастное вещество, на фоне высокого содержания ЛПВП в сыворотке крови, обладающих антиоксидантными свойствами. В исследовании пациентов с дебютом РС [35] сообщается о положительной корреляции между средним числом новых очагов демиелинизации по данным МРТ головного мозга и высоким уровнем ОХ, ЛПНП в сыворотке крови.

#### **Возможности замедления ухудшения инвалидизации РС при коррекции дислипидемии**

В научной литературе давно обсуждается вопрос о целесообразности назначения статинов пациентам с РС как для коррекции дислипидемии, так и в качестве иммуномодулирующих препаратов, уменьшающих воспалительную активность при РС. В ряде исследований продемонстрировано улучшение течения рассеянного склероза на фоне приема статинов. Высокая доза Симвастатина (80 мг) снижала скорость нарастания атрофии головного мозга по сравнению с плацебо, хорошо переносилась и была безопасна в группе пациентов с ВПРС [16]. Небольшое исследование пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (ППРС), принимавших Аторвастатин 20 мг и Интерферон-бета-1а в течение 24 месяцев, показало снижение числа очагов, накапливающих контрастное вещество в головном мозге, и снижение частоты рецидивов РС. Эти положительные

тенденции в группе, не получавшей Аторвастатин, но получавшей Интерферон-бета-1а, были значительно менее выражены [17]. В то же время в течение 24 месяцев в группе пациентов, не принимавших Аторвастатин, наблюдалось значимое увеличение балла EDSS, которое отсутствовало в группе пациентов с Аторвастатином [17]. Также, по данным исследования [18], выявлено снижение частоты обострений за период 12 месяцев наблюдения в группе пациентов с ППРС, принимавших Симвастатин (40 мг) и Интерферон-бета-1а.

С другой стороны, целый ряд многоцентровых исследований показали отсутствие положительного эффекта статинов на клинико-радиологические проявления РС. Пациенты с ППРС, получавшие Интерферон-бета-1а и Симвастатин (40 мг) в течение 12 месяцев, не продемонстрировали статистически значимой разницы с группой, не принимавшей Симвастатин, по показателям EDSS, числу Т2-очагов в головном мозге, числу контрастирующих очагов [18]. Европейское двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование SIMCOMBIN [36] оценивало терапевтический эффект Симвастатина в дозе 80 мг при добавлении его к терапии Интерфероном-бета-1а. Получены доказательства об отсутствии полезного эффекта добавления Симвастатина к терапии внутримышечным Интерфероном-бета-1а для лечения ППРС. Отмечалась тенденция к более активному течению РС у пациентов, получавших статины, однако различия не были статистически значимыми. В плацебоконтролируемом исследовании пациентов с КИС, получавших Интерферон-бета 1а и Аторвастатин (80 мг) в течение 12 месяцев [19], было показано, что Аторвастатин не уменьшает долю пациентов с переходом в достоверный ППРС как по МРТ, так и по клиническим критериям, через 12 месяцев по сравнению с плацебо. При анализе вторичной конечной точки лечение Аторвастатином сопряжено с меньшим риском развития новых Т2-очагов по данным МРТ в режиме Т2 ВИ. Отсутствие влияния приема Аторвастатина (40 мг) в течение 12 месяцев в группе пациентов с ППРС на число Т2-очагов и объем общего очагового поражения головного мозга, число очагов, накапливающих контрастное вещество, по данным постконтрастных Т1-ВИ, общий объем головного мозга, объем серого вещества, объем белого вещества, EDSS, частоту обострений и долю пациентов без обострений продемонстрировало другое многоцентровое рандомизированное исследование [20]. В небольшом исследовании, включавшем в себя 17 пациентов с ППРС [21], показано увеличение клинической и МРТ-активности РС у пациентов, получавших 40–80 мг Аторвастатина в комбинации с Интерфероном-бета-1а.

Таким образом, данные приведенных исследований в целом свидетельствуют о негативном

влиянии дислипидемии на течение РС и прогноз инвалидизации при РС. Распространенность дислипидемии и ее неблагоприятное влияние на течение рассеянного склероза могут сделать липидный спектр одной из потенциальных мишеней для лечения и мониторинга течения РС. Тем не менее на данный момент вопрос об эффективности и безопасности применения статинов у пациентов с РС остается не до конца решенным. Накапливаются данные не только о неэффективности такой терапии, но и о возможном отрицательном влиянии статинов на течение РРРС. Эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с ВПРС требует дальнейших исследований. Положительные результаты в этой группе пациентов, вероятнее всего, основаны на влиянии дислипидемии на нейродегенеративные механизмы РС, преобладающие на этой стадии заболевания.

## ОЖИРЕНИЕ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

### Распространенность ожирения в популяции пациентов с РС

Распространенность ожирения при РС изучена в нескольких исследованиях. В одном из крупных исследований ( $n = 8983$ ) [37] 31,3 % пациентов с РС имели избыточный вес, а 25 % — ожирение. Исследование [38] у 123 женщин с РС показало, что 47,5 % имели избыточный вес, а 25,8 % — ожирение. В другом исследовании [39] 36,3 % из 168 пациентов с РС имели избыточную массу тела, и 32,7 % страдали ожирением. Исследование [40], с использованием реестра NARCOMS, показало, что почти у половины участников был высокий ИМТ при манифестации РС, у 26,4 % — избыточный вес и у 23,8 % — ожирение. Исследование, сравнившее распространенность избыточной массы тела в группе пациентов с РС и в контрольной группе [41], показало, что 4339 участников с РС имели более высокую распространенность избыточного веса, чем участники группы сравнения (42,3 против 39,6 % соответственно), но более низкую распространенность ожирения (20,1 против 33,1 %). Напротив, другие исследования [42–44] не выявили каких-либо различий по показателю ИМТ между пациентами с рассеянным склерозом и контрольной группой, однако размеры выборки в этих исследованиях варьировались от 16 до 68 пациентов, что делает сомнительной обобщаемость данных результатов для популяции в целом. В двух других исследованиях [42, 45] сообщается о более низком ИМТ у больных РС по сравнению с контрольной группой.

### Влияние ожирения на течение РС

В трех исследованиях изучалась связь между ИМТ и инвалидизацией при РС. В первом исследовании [46] 269 человек с РРРС наблюдались в течение 24 месяцев. Более высокий ИМТ в начале

исследования был связан с более высоким уровнем инвалидизации через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ), но ИМТ через 12 месяцев не был значимо связан с уровнем инвалидизации через 24 месяца ( $p > 0,05$ ). Во втором крупном исследовании [37] степень инвалидизации определялась как легкая ( $EDSS \leq 3$ ;  $n = 1318$ ), умеренная ( $EDSS 4,5 - 5,5$ ;  $n = 350$ ) и тяжелая ( $EDSS \geq 6$ ;  $n = 707$ ). При этом не наблюдалось связи между ИМТ и инвалидизацией у пациентов с разными ее уровнями. Недостатком этого исследования является использование опросников для определения массы тела. В третьем исследовании [47] ИМТ и степень инвалидизации измеряли объективно. Высокий ИМТ был связан с более высоким баллом EDSS ( $p = 0,013$ ) и более высокой инвалидизацией пациентов. У больных РС с ожирением выявлены более выраженные ограничения по ходьбе, меньшие размер шага и скорость передвижения по сравнению с пациентами без ожирения [47]. Показано, что во время лечения Интерфероном- $\beta$  у пациентов с избыточной массой тела и ожирением статус NEDA-3 [48] в течение 18 месяцев был достигнут в 13 % случаев по сравнению с 26 % у пациентов без избыточного веса и ожирения ( $p = 0,05$ ) [49].

В целом в настоящее время нет доказательств того, что распространенность избыточного веса и ожирения при РС выше, чем в популяции в целом. Возможно, различия в результатах исследований связаны с различиями в особенностях питания в исследуемых популяциях. Полученные в исследованиях данные свидетельствуют об отрицательном влиянии избыточного веса и ожирения на течение РС и на эффективность патогенетической терапии РС.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

### Распространенность СД в популяции пациентов с РС

Сахарный диабет, с одной стороны, является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с другой стороны, относится к аутоиммунным заболеваниям, риск которых повышен при РС. Изучение сахарного диабета при РС важно не только с точки зрения влияния на течение рассеянного склероза, но и с позиций уточнения патогенеза РС [50]. В большинстве публикаций оценивалась распространенность сахарного диабета I типа в популяции пациентов с рассеянным склерозом. В некоторых исследованиях оценивалась распространенность сахарного диабета как I, так и II типов. Распространенность сахарного диабета (неуточненного типа) у больных РС составляет от 0,1 до 39 % по данным разных исследований [51, 52]. Однако в работе, продемонстрировавшей высокую частоту СД (39 %), проанализирована небольшая выборка больных, что не

позволяет сопоставлять ее результаты с популяцией больных РС в целом. Исследование, проведенное в США в 2008 г. [15], включало в себя данные госпитализации 9949 пациентов с рассеянным склерозом и 19 898 пациентов из группы сравнения без рассеянного склероза. По результатам данного исследования, распространенность СД в группе пациентов с РС составила 10,6 %, а в группе сравнения — 19 %. По данным других исследований [25, 52, 53], отношение шансов, т. е. риск СД как сопутствующей патологии при РС, находится в пределах от 0,29 до 18,4 [53, 54]. Распространенность СД II типа варьировала от 8,6 до 11 % [25, 55]. Распространенность СД I типа в популяции РС, по данным литературы, варьируется в широких пределах — от 0,1 до 9,4 % [51]. В части исследований распространенность СД до развития РС составляла от 0,85 до 5,65 % [12, 14, 56–58]. По данным большого канадского исследования (группа РС — 44 452, контрольная группа — 220 849) [27], распространенность СД составила 765,9 случая на 100 000 человек в группе РС, 740,7 случая на 100 000 в контрольной группе. Не выявлено разницы в распространенности СД между группами РС и контроля в зависимости от возраста. По данным другого крупного канадского исследования [23], распространенность СД составила 5,69 % в группе РС, 4,86 % в контрольной группе, отношение шансов — 1,17.

### Влияние СД на течение РС

В исследовании [10] продемонстрировано, что в модели, скорректированной по полу, возрасту, материальному статусу, статусу курения, терапии ПИТРС, наличие диабета уменьшало среднюю скорость выполнения теста ходьбы на 25 футов на 0,05 м/с ( $p = 0,007$ ). Также в многофакторной модели продемонстрировано, что наличие СД приводит к более высокому риску нарушений ходьбы, повышая его от 28 до 56 % для разной выраженности нарушений ходьбы [4].

Таким образом, результаты различных исследований носят разнонаправленный характер, свидетельствующий как о более высокой, так и о более низкой распространенности СД у пациентов с РС, что требует дальнейших исследований для уточнения существующей зависимости. Имеются результаты нескольких исследований, свидетельствующие об отрицательном влиянии СД на течение РС. Требуется больше исследований для утверждения об отрицательном влиянии СД на течение РС.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных проведенных исследований сосудистой коморбидности при РС показывает отсутствие достаточных доказательств, что распространенность ожирения, АГ, СД2 выше у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией, и имеются противоречивые данные о распространенности

дислипидемии. Тем не менее пациенты с РС могут иметь повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Неизвестно время формирования этого риска — до или после манифестации РС. Подобное увеличение риска развития кардиоваскулярных заболеваний при РС можно объяснить общностью этиологических факторов, таких как дисфункция иммунной системы и развитие системного воспаления [59]. У пациентов РС выявлены более высокие уровни гомоцистеина в плазме [60, 61], более высокие уровни тромбогенных факторов [62], маркеры активации эндотелия [63], вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы [64], что, вероятно, и создает условия для повышения риска кардиоваскулярных событий в популяции пациентов с РС. Своевременное выявление сосудистых факторов риска у пациентов с РС может улучшить прогноз и уменьшить вероятность тяжелых последствий сосудистой коморбидности. Необходимо сохранять высокую настороженность в отношении риска кардиоваскулярных событий у молодых пациентов с РС и проводить соответствующие мероприятия первичной профилактики.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о влиянии сосудистой коморбидности на течение РС. Исследование [4] показало, что наличие 1 заболевания сердечно-сосудистой системы было связано с 51 %-м увеличением риска шаткости при ходьбе, тогда как наличие 2 заболеваний было связано с 228 %-м увеличением риска ранних нарушений ходьбы. АГ, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет являются факторами, приводящими к усилению патологических процессов в эндотелии, его активации и экспрессии факторов адгезии иммунокомпетентных клеток и синтезу провоспалительных молекул [65]. Активация эндотелия играет важную роль в патогенезе рассеянного склероза и развития интратекального воспаления [66–68], что объясняет ухудшение течения рассеянного склероза у пациентов, имеющих сосудистую коморбидность. Важное значение имеет гипоперфузия, развивающаяся на фоне сосудистой коморбидности и усугубляющая внутриклеточный энергетический дефицит у пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза [66, 69], что, возможно, усиливает процессы нейродегенерации и ускоряет атрофию мозга и, как следствие, инвалидизацию пациентов с РС. Все это позволяет предположить, что сосудистая коморбидность является одним из факторов, определяющих индивидуальную гетерогенность течения РС. Вторичная профилактика сосудистой коморбидности при РС, возможно, способна замедлять прогрессирование заболевания и улучшать долгосрочный исход, продлевая срок жизни пациентов с удовлетворительным качеством жизни.

Сосудистая коморбидность относится к модифицируемым факторами при РС, что делает

понимание данной проблемы со стороны врачей, осуществляющих лечение пациентов с РС, крайне важным. В проспективном исследовании [70] было продемонстрировано, что лечение метаболического синдрома у пациентов с РС уменьшало не только число новых Т2- и контрастных очагов по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с периодом до начала лечения метаболического синдрома у этой группы пациентов. Статины являются важным компонентом коррекции сосудистых факторов риска, однако данные об их влиянии на РС остаются противоречивыми. Целесообразно проведение крупных контролируемых исследований в этой области.

Необходимы дальнейшие исследования коморбидности при рассеянном склерозе, оценивающие влияние на течение, терапию и прогноз РС. В дальнейших исследованиях важно оценивать влияние коморбидности, развившейся до манифестации РС и после, подвергавшейся терапевтическому воздействию и нет. Целесообразно учитывать влияние возраста на течение сосудистой коморбидности и ее вклад в течение РС. Также необходимы исследования, оценивающие эффективность терапии ПИТРС у пациентов с сосудистой коморбидностью и без нее, и исследования, оценивающие влияние коморбидности на терапию ПИТРС. Исследование вопросов коморбидности позволит улучшить качество медицинской помощи пациентам с РС и расширить спектр доступных медицинских вмешательств для достижения лучших результатов в лечении РС.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment / J. Correale, M. I. Gaitan, M. C. Ysraelit, M. P. Fiol // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
2. Langer-Gould A., Popat R. A., Huang S. M. et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability

in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 12. – P. 1686–1691.

3. Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability // *Brain*. – 1989. – Vol. 112, Pt 1. – P. 133–146.

4. Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 13. – P. 1041–1047. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.

5. Multiple sclerosis as a vascular disease / A. Minagar, W. Jy, J. J. Jimenez, J. S. Alexander // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 230–235.

6. Sternberg Z., Leung C., Sternberg D. et al. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 104–111.

7. Palavra F., Marado D., Mascarenhas-Melo F. et al. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging // *Dis. Markers*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 341–348. Doi: 10.3233/DMA-130979.

8. Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B. et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 13. – P. 1737–1744. Doi: 10.1177/1352458514533162. Epub 2014 May 14.

9. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Mahfooz N. et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis // *J. Neuroinflammation*. – 2011. – Vol. 8. – P. 127. Doi: 10.1186/1742-2094-8-127.

10. Conway D. S., Thompson N. R., Cohen J. A. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course // *Mult. Scler.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 277–285. Doi: 10.1177/1352458516650512. Epub 2016 Jul 11.

11. Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1353–e88. Doi: 10.1111/ene.12518. Epub 2014 Jul 17.

12. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1336–1340. Doi: 10.1177/1352458513475833. Epub 2013 Jan 30.

13. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis / C. H. Tseng, W. S. Huang, C. L. Lin, Y. J. Chang // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 500–506. Doi: 10.1111/ene.12598. Epub 2014 Nov 29.

14. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study // *Neuroepidemiology*. – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 267–274. Doi: 10.1159/000320245. Epub 2010 Sep 24.

15. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W. et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients // *Neuroepidemiology*. – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 234–238. Doi: 10.1159/000128103. Epub 2008 Apr 25.

16. Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A. et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9936. – P. 2213–2221. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4. Epub 2014 Mar 19.

17. Lanzillo R., Orefice G., Quarantelli M. et al. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 450–454. Doi: 10.1177/1352458509358909. Epub 2010 Feb 11.

18. Togha M., Karvigh S. A., Nabavi M. et al. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 848–854. Doi: 10.1177/1352458510369147. Epub 2010 May 20.
19. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
20. Kamm C. P., El-Koussy M., Humpert S. et al. Atorvastatin added to interferon  $\beta$  for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 11. – P. 2401–2413. Doi: 10.1007/s00415-012-6513-7. Epub 2012 May 9.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I. et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 18. – P. 1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I. et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 18. – P. 1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
22. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. et al. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 1091–1098. Doi: 10.1177/1352458508092263.
23. Marrie R. A., Patten S. B., Tremlett H. et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, № 14. – P. 1279–1286. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002481. Epub 2016 Mar 9.
24. Simpson R. J., McLean G., Guthrie B. et al. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 128. Doi: 10.1186/1471-2377-14-128.
25. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x.
26. Tettey P., Siejka D., Simpson S. Jr. et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis // *Neuroepidemiology.* – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 106–113. Doi: 10.1159/000442203.
27. Marrie R. A., Fisk J., Tremlett H. et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population // *Neurol. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 120–128. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000000230.
28. Marrie R. A., Cutter G., Tyry T. Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1464–1471.
29. Neofidov N., Totolyan N., Shumilina M. et al. Arterial hypertension in patients with multiple sclerosis as a significant risk factor of disability progression // *ECTRIMS Online Library.* – 2018. – Oct 10. – P. 228257.
30. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis / S. L. Lavela, T. R. Prohaska, S. Furner, F. M. Weaver // *Prev Chronic Dis.* – 2012. – Vol. 9. – P. E55.
31. Krötki O., Bloigu R., Ansakorpi H. et al. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 72–77. Doi: 10.1016/j.msard.2013.06.006. Epub 2013 Jul 18.
32. Marrie R. A., Yu B. N., Leung S. et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 1310–1319. Epub 2012 Feb 10.
33. Chan D., Binks S., Nicholas J. M. et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, № 8. – P. 591–600. Doi: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8. Epub 2017 Jun 7.
34. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Horakova D. et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- $\beta$  treated patients following the first demyelinating event // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84, № 11. – P. 1186–1191. Doi: 10.1136/jnnp-2012-304740. Epub 2013 Apr 17.
35. Giubilei F., Antonini G., Di Legge S. et al. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* – 2002. – Vol. 106, № 2. – P. 109–112.
36. Sorensen P. S., Lycke J., Erälinna J. P. et al. Simvastatin as add-on therapy to interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 691–701. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70144-2.
37. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. et al. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15. – P. 105–113.
38. Slawta J. N., Wilcox A. R., McCubbin J. A. et al. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2003. – Vol. 84. – P. 1823–1830.
39. Weight status in persons with multiple sclerosis: implications for mobility outcomes / L. A. Pilutti, D. Dlugonski, J. H. Pula, R. W. Motl // *J. Obes.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 868256.
40. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G. et al. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS // *Acta Neurol Scand.* – 2011. – Vol. 124. – P. 135–141.
41. Khurana S. R., Bamer A. M., Turner A. P. et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – Vol. 88, № 2. – P. 83–91.
42. Sioka C., Fotopoulos A., Georgiou A. et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis // *J. Clin. Densitom.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 465–470.
43. Mähler A., Steiniger J., Bock M. et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? – *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e43675.
44. Çomoğlu S., Yardimci S., Okçu Z. Body fat distribution and plasma lipid profiles of patients with multiple sclerosis // *Turk. J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 34. – P. 43–48.
45. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W. et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 30. – P. 234–238.
46. Pilutti L. A., McAuley E., Motl R. W. Weight status and disability in multiple sclerosis: an examination of bi-directional associations over a 24-month period // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 139–144.
47. Kalron A. Relationship of Obesity With Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2017. – Vol. 96, № 3. – P. 140–145. Doi: 10.1097/PHM.0000000000000552.
48. Parks N. E. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 383. – P. 31–34.

49. Kvistad S. S., Myhr K. M., Holmøy T. et al. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 288. – P. 92–97. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.09.008.
50. Nielsen N. M., Westergaard T., Frisch M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 7. – P. 1001–1004.
51. Barcellos L. F., Kamdar B. B., Ramsay P. P. et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5, № 11. – P. 924–931.
52. Laroni A., Calabrese M., Perini P. et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy // *J. Neurol.* – 2006. – Vol. 253, № 5. – P. 636–639.
53. Nuyen J., Schellevis F. G., Satariano W. A. et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study // *J. Clin. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1274–1284. Epub 2006 May 30.
54. Edwards L. J., Constantinescu C. S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // *Mult. Scler.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 575–581.
55. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability / O. Pinhas-Hamiel, M. Livne, G. Harari, A. Achiron // *Eur. J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 1275–1279. Doi: 10.1111/ene.12738.
56. Fromont A., Biquet C., Rollot F. et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 10. – P. 2629–2637. Doi: 10.1007/s00415-013-7041-9.
57. Oliveira S. R., Simão A. N., Kallaur A. P. et al. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 268–273. Doi: 10.1016/j.nut.2013.08.001.
58. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study / A. Langer-Gould, K. B. Albers, S. K. Van Den Eeden, L. M. Nelson // *Send to Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 855–861. Doi: 10.1177/1352458510369146.
59. Cheng X., Yu X., Ding Y. J. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 127. – P. 89–97.
60. Ramsaransing G. S., Fokkema M. R., Teelken A. et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77. – P. 189–192.
61. Aksungar F. B., Topkaya A. E., Yildiz Z. et al. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis // *J. Clin. Neurosci.* – 2008. – Vol. 15. – P. 393–397.
62. Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S. et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – Vol. 7. – P. 10. Published online 2010 Feb 3. Doi: 10.1186/1742-2094-7-10.
63. Minagar A., Jy W., Jimenez J. J. et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – P. 1319–1324.
64. Acevedo A. R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 85–88.
65. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540. Doi: 10.1007/5584\_2016\_90.
66. Vascular aspects of multiple sclerosis / M. D'haeseleer, M. Cambron, L. Vanopdenbosch, J. De Keyser // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 657–666.
67. Alexander J. S., Zivadinov R., Maghzi A.-H. et al. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms // *Pathophysiology.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3–12.
68. Спирина Н. Н., Спирин Н. Н., Фадеева О. А. и др. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор) // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 32–42.
69. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment / J. Correale, M. I. Gaitan, M. C. Ysraelit, M. P. Fiol // *Brain.* – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
70. Negroiro L., Farez M. F., Correale J. Immunologic effects of meformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and multiple sclerosis // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol. 73. – P. 520–528.

## REFERENCES

- Correale J., Gaitan M. I., Ysraelit M. C., Fiol M. P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
- Langer-Gould A., Popat R. A., Huang S. M., Cobb K., Fontoura P., Gould M. K., Nelson L. M. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2006 Dec;63(12):1686–1691.
- Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P., Noseworthy J., Carriere W., Baskerville J. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112(Pt 1):133–146.
- Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Mar 30;74(13):1041–1047. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.
- Minagar A., Jy W., Jimenez J. J., Alexander J. S. Multiple sclerosis as a vascular disease. *Neurol Res.* 2006 Apr; 28(3):230–235.
- Sternberg Z., Leung C., Sternberg D., Li F., Karmon Y., Chadha K., Levy E. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013 Feb 1; 12(1):104–111.
- Palavra F., Marado D., Mascarenhas-Melo F., Sereno J., Teixeira-Lemos E., Nunes C. C., Gonçalves G., Teixeira F., Reis F. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging. *Dis Markers.* 2013;34(5):341–348. Doi: 10.3233/DMA-130979.
- Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A. L., Dwyer T., Kostner K., Mei I. van der. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler.* 2014 Nov;20(13):1737–1744. Doi: 10.1177/1352458514533162. Epub 2014 May 14.
- Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Mahfooz N., Carl E., Drake A., Schneider J., Teter B., Hussein S., Mehta B., Weiskopf M., Durfee J., Bergsland N., Ramanathan M. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2011 Oct 4;8:127. Doi: 10.1186/1742-2094-8-127.
- Conway D. S., Thompson N. R., Cohen J. A. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler.* 2017 Feb;23(2):277–285. Doi: 10.1177/1352458516650512. Epub 2016 Jul 11.
- Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J., Olsson T., Montgomery S. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study. *Eur J Neurol.*

- 2014 Nov;21(11):1353–e88. Doi: 10.1111/ene.12518. Epub 2014 Jul 17.
12. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1336–1340. Doi: 10.1177/1352458513475833. Epub 2013 Jan 30.
13. Tseng C. H., Huang W. S., Lin C. L., Chang Y. J. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Mar;22(3):500–506. Doi: 10.1111/ene.12598. Epub 2014 Nov 29.
14. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K., Miret M., Sorensen H. T., Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2010;35(4):267–274. Doi: 10.1159/000320245. Epub 2010 Sep 24.
15. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W., Fang J., Brass L. M., Alderman M. H. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology.* 2008;30(4):234–238. Doi: 10.1159/000128103. Epub 2008 Apr 25.
16. Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A., Chan D., MacManus D., Hunter K., Anderson V., Bangham C. R., Clegg S., Nielsen C., Fox N. C., Wilkie D., Nicholas J. M., Calder V. L., Greenwood J., Frost C., Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014 Jun 28;383(9936):2213–2221. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4. Epub 2014 Mar 19.
17. Lanzillo R., Orefice G., Quarantelli M., Rinaldi C., Prinster A., Ventrella G., Spitaleri D., Lus G., Vacca G., Carotenuto B., Salvatore E., Brunetti A., Tedeschi G., Brescia Morra V. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy. *Mult Scler.* 2010 Apr;16(4):450–454. Doi: 10.1177/1352458509358909. Epub 2010 Feb 11.
18. Togha M., Karvigh S. A., Nabavi M., Moghadam N. B., Harirchian M. H., Sahraian M. A., Enzevaei A., Nourian A., Ghanaati H., Firouznia K., Jannati A., Shekiba M. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):848–854. Doi: 10.1177/1352458510369147. Epub 2010 May 20.
19. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
20. Kamm C. P., El-Koussy M., Humpert S., Findling O., von Bredow F., Burren Y., Schwegler G., Schött D., Donati F., Müller M., Goebels N., Müller F., Slotboom J., Tettenborn B., Kappos L., Naegelin Y., Mattle H. P. Atorvastatin added to interferon  $\beta$  for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2012 Nov;259(11):2401–2413. Doi: 10.1007/s00415-012-6513-7. Epub 2012 May 9.
21. Birnbaum G., Cree B., Altafullah I., Zinser M., Reder A. T. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008 Oct 28;71(18):1390–1395. Doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c. Epub 2008 Jun 4.
22. Marrie R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Sep;14(8):1091–1098. Doi: 10.1177/1352458508092263.
23. Marrie R. A., Patten S. B., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., Svenson L. W., Jette N., Fisk J.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14):1279–1286. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002481. Epub 2016 Mar 9.
24. Simpson R. J., McLean G., Guthrie B., Mair F., Mercer S. W. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis. *BMC Neurol.* 2014 Jun 13;14:128. Doi: 10.1186/1471-2377-14-128.
25. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1215–1219. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x. Epub 2010 Feb 23.
26. Tettey P., Siejka D., Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A. L., Dwyer T., van der Mei I. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):106–113. Doi: 10.1159/000442203. Epub 2016 Jan 20.
27. Marrie R. A., Fisk J., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., Blanchard J., Patten S. B.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract.* 2016 Apr;6(2):120–128. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000000230.
28. Marrie R. A., Cutter G., Tyry T. Substantial adverse association of visual and vascular comorbidities on visual disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:1464–1471.
29. Neofidov N., Totolyan N., Shumilina M., Skoromets A., Evdoshenko E. Arterial hypertension in patients with multiple sclerosis as a significant risk factor of disability progression. *ECTRIMS Online Library.* 2018 Oct 10;228257.
30. Lavela S. L., Prohaska T. R., Furner S., Weaver F. M. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E55. Epub 2012 Feb 9.
31. Krökki O., Bloigu R., Ansakorpi H., Reunanen M., Remes A. M. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Jan;3(1):72–77. Doi: 10.1016/j.msard.2013.06.006. Epub 2013 Jul 18.
32. Marrie R. A., Yu B. N., Leung S., Elliott L., Caetano P., Warren S., Wolfson C., Patten S. B., Svenson L. W., Tremlett H., Fisk J., Blanchard J. F.; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler.* 2012 Sep;18(9):1310–1319. Epub 2012 Feb 10.
33. Chan D., Binks S., Nicholas J. M., Frost C., Cardoso M. J., Ourselin S., Wilkie D., Nicholas R., Chataway J. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Aug;16(8):591–600. Doi: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8. Epub 2017 Jun 7.
34. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Horakova D., Havrdova E., Qu J., Shyh G., Lakota E., O'Connor K., Badgett D., Tamaño-Blanco M., Tyblova M., Hussein S., Bergsland N., Willis L., Krasensky J., Vaneckova M., Seidl Z., Ramanathan M. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- $\beta$  treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Nov;84(11):1186–1191. Doi: 10.1136/jnnp-2012-304740. Epub 2013 Apr 17.
35. Giubilei F., Antonini G., Di Legge S., Sormani M. P., Pantano P., Antonini R., Sepe-Monti M., Caramia F., Pozzilli C. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002 Aug;106(2):109–112.
36. Sorensen P. S., Lycke J., Erälinna J. P., Edland A., Wu X., Frederiksen J. L., Oturai A., Malmeström C., Stenager E., Sellebjerg F., Sondergaard H. B.; SIMCOMBIN study

- investigators. Simvastatin as add-on therapy to interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):691–701. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70144-2.
37. Marrie R., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D., Vollmer T. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:105–113.
38. Slawta J. N., Wilcox A. R., McCubbin J. A., Nalle D. J., Fox S. D., Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1823–1830.
39. Pilutti L. A., Dlugonski D., Pula J. H., Motl R. W. Weight status in persons with multiple sclerosis: implications for mobility outcomes. *J Obes.* 2012;2012:868256.
40. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G., Tyry T., Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand.* 2011;124:135–141.
41. Khurana S. R., Bamer A. M., Turner A. P., Wadhvani R. V., Bowen J. D., Leipertz S. L. et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(2):83–91.
42. Sioka C., Fotopoulos A., Georgiou A., Papakonstantinou S., Pelidou S.-H., Kyritsis A. P. et al. Body composition in ambulatory patients with multiple sclerosis. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):465–470.
43. Mähler A., Steiniger J., Bock M., Brandt A. U., Haas V., Boschmann M. et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS ONE.* 2012;7(8):e43675.
44. Çomoğlu S., Yardimci S., Okçu Z. Body fat distribution and plasma lipid profiles of patients with multiple sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2004;34:43–48.
45. Allen N. B., Lichtman J. H., Cohen H. W., Fang J., Brass L. M., Alderman M. H. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology.* 2008;30:234–238.
46. Pilutti L. A., McAuley E., Motl R. W. Weight status and disability in multiple sclerosis: an examination of bidirectional associations over a 24-month period. *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(3):139–144.
47. Kalron A. Relationship of Obesity With Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Mar;96(3):140–145. Doi: 10.1097/PHM.0000000000000552.
48. Parks N. E. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci.* 2017;383:31–34.
49. Kvistad S. S., Myhr K. M., Holmøy T., Šaltytė Benth J., Wergeland S., Beiske A. G., Bjerve K. S., Hovdal H., Lilleås F., Midgard R., Pedersen T., Bakke S. J., Michelsen A. E., Aukrust P., Ueland T., Sagen J. V., Torkildsen O. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2015 Nov 15;288:92–97. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.09.008. Epub 2015 Sep 26.
50. Nielsen N. M., Westergaard T., Frisch M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol.* 2006 Jul;63(7):1001–1004.
51. Barcellos L. F., Kamdar B. B., Ramsay P. P., DeLoa C., Lincoln R. R., Caillier S., Schmidt S., Haines J. L., Pericak-Vance M. A., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):924–931.
52. Laroni A., Calabrese M., Perini P., Albergoni M. P., Ranzato F., Tiberio M., Battistin L., Gallo P. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy. *J Neurol.* 2006 May;253(5):636–639. Epub 2006 Mar 6.
53. Nuyen J., Schellevis F. G., Satariano W. A., Spreuwenberg P. M., Birkner M. D., van den Bos G. A., Groene-wegen P. P. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol.* 2006 Dec;59(12):1274–1284. Epub 2006 May 30.
54. Edwards L. J., Constantinescu C. S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler.* 2004 Oct;10(5):575–581.
55. Pinhas-Hamiel O., Livne M., Harari G., Achiron A. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability. *Eur J Neurol.* 2015 Sep;22(9):1275–1279. Doi: 10.1111/ene.12738. Epub 2015 May 14.
56. Fromont A., Binquet C., Rollot F., Despalins R., Weill A., Clerc L., Bonithon-Kopp C., Moreau T. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* 2013 Oct;260(10):2629–2637. Doi: 10.1007/s00415-013-7041-9. Epub 2013 Aug 2.
57. Oliveira S. R., Simão A. N., Kallaur A. P., de Almeida E. R., Morimoto H. K., Lopes J., Dichi I., Kaimen-Maciel D. R., Reiche E. M. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition.* 2014 Mar;30(3):268–273. Doi: 10.1016/j.nut.2013.08.001.
58. Langer-Gould A., Albers K. B., Van Den Eeden S. K., Nelson L. M. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Send to Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):855–861. Doi: 10.1177/1352458510369146. Epub 2010 May 12.
59. Cheng X., Yu X., Ding Y. J. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127:89–97.
60. Ramsaransing G. S., Fokkema M. R., Teelken A. et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:189–192.
61. Aksungar F. B., Topkaya A. E., Yildiz Z. et al. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2008;15:393–397.
62. Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S., Zivadinov R., Maghzi A. H., Etemadifar M., Steven Alexander J., Minagar A. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation.* 2010;7:10. Published online 2010 Feb 3. Doi: 10.1186/1742-2094-7-10.
63. Minagar A., Jy W., Jimenez J. J. et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;56:1319–1324.
64. Acevedo A. R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2000;101:85–88.
65. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–540. Doi: 10.1007/5584\_2016\_90.
66. D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10:657–666.
67. Alexander J. S., Zivadinov R., Maghzi A.-H., Ganta V. C., Harris M. K., Minagar A. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms. *Pathophysiology.* 2011;18:3–12.
68. Spirina N. N., Spirin N. N., Fadeeva O. A., Shipova E. G., Boiko A. N. Rasseyanni skleroz i endotelial'naya disfunktsiya (obzor). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2013;113(10):32–42. (In Russ.).
69. Correale J., Gaita n M. I., Ysraaelit M. C., Fiol M. P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):527–546. Doi: 10.1093/brain/aww258.
70. Negroio L., Farez M. F., Correale J. Immunologic effects of meformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and mulVple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016;73:520–528.



© СС Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.12-008.313.2+616.831-005.1]-08:615.273.53  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56

**Е. И. Баранова\*, В. А. Ионин, А. А. Кацап, О. С. Колесник, Е. В. Лебедева**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА (обзор литературы)

Поступила в редакцию 04.10.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

Литературный обзор посвящен проблеме безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Обсуждаются критерии оценки риска кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами, способы предупреждения больших кровотечений (внутричерепных, желудочно-кишечных) на фоне этой терапии, а также тактика ведения больных с кровотечениями, возникшими на фоне прямых оральных антикоагулянтов. Особое внимание уделяется выбору прямого орального антикоагулянта, значению доступного антагониста действия дабигатрана — идаруцизумаба, показаниям к применению этого препарата.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, безопасность, кровотечение, идаруцизумаб

**Для цитирования:** Баранова Е. И., Ионин В. А., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. Безопасность лечения прямыми оральными антикоагулянтами больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):43–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56.

\* **Автор для связи:** Елена Ивановна Баранова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

**Elena I. Baranova\*, Valerii A. Ionin, Anna A. Katsap, Olga S. Kolesnik, Elena V. Lebedeva**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE (review of literature)

Received 04.10.19; accepted 28.10.19

### Summary

Review discusses the problem of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants safety in patients with non-valvular atrial fibrillation. Bleeding risk assessment while applying anticoagulant therapy, preventive methods for major bleeding (intracranial, gastro-intestinal) during this therapy as well as the strategy of treating patients with bleedings occurring on direct oral anticoagulants intake are discussed in this review. Special attention is paid to the choice of direct oral anticoagulant, the importance of specific antagonist of dabigatran — idarucizumab and indications for its clinical application

**Keywords:** atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, safety, bleeding, idarucizumab

**For citation:** Baranova E. I., Ionin V. A., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and high risk of stroke (review of literature). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):43–56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-43-56.

\* **Corresponding author:** Elena I. Baranova, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема фибрилляции предсердий (ФП) и лечения больных с этой патологией в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с большой распространенностью данной аритмии и новыми препаратами, появившимися в последнее десятилетие, снижающими риск развития осложнений ФП.

ФП — наиболее распространенное суправентрикулярное устойчивое нарушение ритма, диагностируемое у 3 % взрослого населения старше 20 лет [1]. В последние десятилетия распространенность ФП неуклонно растет и существует предположение, что к 2060 г. она увеличится в 2 раза [2]. ФП представляет собой не только серьезную медицинскую, но и социальную проблему, так как эта аритмия — важнейший фактор риска ишемического (кардиоэмболического) инсульта и увеличивает вероятность развития как хронической сердечной недостаточности, так и острых коронарных событий [3, 4].

В соответствии со стратегией лечения больных с ФП, представленной в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016), одно из основных направлений терапии больных с ФП — профилактика инсульта и системных эмболий с помощью терапии антикоагулянтами у больных с высоким риском развития этих осложнений [5]. Согласно этим рекомендациям, терапия оральными антикоагулянтами показана всем мужчинам с неклапанной ФП, имеющим 2 и более баллов, и женщинам, имеющим 3 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (класс I).

При выборе орального антикоагулянта при отсутствии противопоказаний (механический протез клапана, тяжелый и умеренный стеноз митрального клапана) следует отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК). Именно эти препараты — дабигатран, апиксабан и ривароскабан — должны рассматриваться при неклапанной ФП в первую очередь (класс I) [5]. В основе этих рекомендаций лежат убедительные доказательства, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE [6–8]. В этих РКИ доказано, что все ПОАК не менее эффективно, чем варфарин, предупреждают инсульт и системные эмболии и более безопасны, чем варфарин, так как частота геморрагических инсультов на фоне их применения ниже, чем на фоне лечения варфарином [6–8]. При этом следует отметить, что только терапия дабигатраном лучше, чем варфарин, предупреждает ишемический инсульт (исследование RE-LY) [6]. В опубликованных в 2018 г. практических рекомендациях по применению прямых оральным антикоагулянтам при ФП [9] подтверждается позиция этих лекарственных веществ в качестве препаратов выбора для профилактики инсульта и системных эмболий.

Вместе с тем выбор антикоагулянта, в том числе персонализированный выбор у конкретного пациента, — актуальная проблема, которую практикующие врачи (терапевты, кардиологи, неврологи) решают ежедневно. Наряду с общностью, ПОАК имеют и различия, касающиеся не только химического состава, кратности применения, фармакокинетики препаратов и путей их метаболизма [9].

Кроме этого, частота применения антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов с ФП явно недостаточна, многие пациенты не получают эффективную защиту от инсульта [10]. В значительной степени это обусловлено тем, что на фоне терапии антикоагулянтами нередко возникают кровотечения. У врачей опасений развития большого кровотечения на фоне применения оральным антикоагулянтам в 4 раза больше, чем опасение тромбоэмболических осложнений [11]. Вместе с тем в настоящее время накоплено достаточное количество знаний, появились новые возможности — как снизить риск кровотечений и смерти от них на фоне применения ПОАК. Этой проблеме посвящен данный литературный обзор.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПОАК

В первую очередь, до начала терапии антикоагулянтом у больного с ФП целесообразно установить, насколько это лечение необходимо больному. Современные рекомендации дают четкие указания по этому поводу [5, 12]. Если по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациента 0 баллов, т. е. риск инсульта и системных эмболий минимален и не отличается значимо от риска развития этой патологии в популяции, то назначать этому пациенту антикоагулянты нецелесообразно (класс III) [5]. Такое неназначение антикоагулянта — важнейший метод профилактики осложнений, в том числе кровотечений. Если пациент имеет 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, то эта ситуация требует принятия особого решения, возможно, с участием пациента. Вместе с тем, по мнению авторов рекомендаций Европейского общества кардиологов (2018) [13], пациенту с ФП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) антикоагулянты показаны даже в том случае, если АГ — единственный фактор риска инсульта.

## ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ И КОРРЕКЦИЯ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

На безопасность терапии ПОАК оказывает влияние оценка риска кровотечения с помощью шкалы HAS-BLED (табл. 1). Наличие 3 и более баллов по шкале позволяет отнести больного к категории высокого риска кровотечения. Эта шкала позволяет не только уточнить риск кровотечения, но и принять необходимые меры для его предупреждения.

При этом следует учесть, что высокий риск кровотечения не служит поводом для отказа от

Таблица 1

**Шкала риска кровотечений HAS-BLED**

Table 1

**HAS-BLED score – risk of major bleeding**

Признак	Число баллов
(H) Артериальная гипертензия, САД >160 мм рт. ст.	1
(A) Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин $\geq 200$ мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней границы нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза выше верхних границ нормы АСТ/АЛТ) (1 балл за каждое)	1 + 1
(S) Инсульт	1
(B) Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям	1
(L) Лабиальное МНО	1
(E) Пожилой возраст (>65 лет)	1
(D) Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВП), или злоупотребление алкоголем (1 балл за каждое)	1 + 1

Примечание: максимальное число баллов – 9. Высокий риск кровотечения при сумме баллов  $\geq 3$ . САД – систолическое артериальное давление; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

применения терапии антикоагулянтами, так как инсульт представляет значимо большую опасность для больного с ФП. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2016) [5] содержат перечень модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию антикоагулянтами. Следует обратить особое внимание на модифицируемые и относительно модифицируемые факторы риска кровотечений (табл. 2). Перед началом терапии антикоагулянтами, в том числе ПОАК, целесообразно скорректировать модифицируемые факторы риска или снизить их значимость. В первую очередь, необходимо нормализовать уровень АД или снизить систолическое АД до уровня менее 160 мм рт. ст. Европейские рекомендации по ведению больных с АГ [13] в сочетании с ФП советуют применять оральные антикоагулянты с осторожностью у пациентов со значительно повышенным АД (САД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст.). При этом целью лечения больных должно быть снижение САД менее 140 мм рт. ст., целесообразно также оценить возможность снижения САД менее 130 мм рт. ст. Если это невозможно, пациенты должны быть информированы и принять взвешенное решение, основанное на том, что профилактика инсульта ассоциирована с повышением риска кровотечения [13].

### **ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОАК**

На фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП существенно возрастает риск кровотечений, на фоне применения ПОАК наиболее часто возникают внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения [6–8]. Наиболее опасные крово-

течения – внутричерепные, в том числе спонтанные и спровоцированные травмой [14]. По статистике, частота таких внутричерепных геморрагий у пациентов, получающих антикоагулянты, составляет около 4 % в год, что примерно в 10 раз больше, чем в общей популяции [15]. На фоне применения ПОАК частота внутричерепных геморрагий, геморрагических инсультов меньше, чем при лечении варфарином, что делает именно ПОАК предпочтительными препаратами в лечении больных с ФП [6–8]. Это объясняется несколькими обстоятельствами, в первую очередь, отсутствием на фоне применения ПОАК значимой вариабельности антикоагулянтной активности, присущей варфарину и другим антагонистам витамина К (АВК). В крупнейших рандомизированных клинических исследованиях, изучавших эффективность ПОАК в сравнении с варфарином, показатель, характеризующий среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне больных, получавших варфарин, составил 57–58 % (ARISTOTLE), 64 % (RE-LY) и 65–66 % (ROCKET-AF) [6–8].

### **СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОАК И АНТИАГРЕГАНТОВ**

Сочетанное применение антикоагулянтов с антиагрегантами повышает риск кровотечений: на фоне двойной антитромботической терапии большие кровотечения встречаются на 45–95 % чаще, чем при монотерапии, а на фоне тройной антитромботической терапии – в 4–5 раз чаще [16]. Для сочетанного применения антикоагулянтов с антиагрегантами при ФП должны быть строгие показания. В частности, комбинированная терапия показана после острого коронарного синдрома (ОКС), после экстренного и планового

Таблица 2

**Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию антикоагулянтами**

Table 2

**Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation**

Модифицируемые и относительно модифицируемые	Немодифицируемые
Плохо контролируемая АГ (САД >160 мм рт. ст.)	Возраст >65 лет
Лабильное МНО (<60 % измерений)	Большие кровотечения в анамнезе
Сопутствующий прием препаратов, предрасполагающих к кровотечениям (антиагреганты, НПВП)	Перенесенный инсульт
Избыточное употребление алкоголя (>8 доз в неделю)	Заболевания почек, требующие проведения гемодиализа, или проведенная трансплантация почки
Анемия	Цирроз печени
Нарушение функции почек	Злокачественные новообразования
Нарушение функции печени	Генетические факторы
Снижение числа или нарушение функции тромбоцитов	

стентирования коронарных артерий, так как монотерапия антикоагулянтом не предупреждает развитие тромбоза стента [17]. Большинству пациентов после ОКС на период от 1 до 6 месяцев показана тройная антитромботическая терапия (антикоагулянт в сочетании с аспирином и Клопидогрелем), которая затем меняется на двойную терапию, продолжающуюся до года [17]. Вместе с тем эксперты Европейского общества кардиологов (2018) рекомендуют применение двойной антитромботической терапии (антикоагулянт и антиагрегант) с первых дней после ОКС у больных с очень высоким риском кровотечения с целью снижения его риска [17]. Американские рекомендации по ведению пациентов с ФП (2019) постулируют, что двойную терапию (антикоагулянт и антиагрегант) следует применять у большинства пациентов, так как она сопровождается меньшим риском кровотечений, чем тройная антитромботическая терапия, но принципиально не уступает стратегии тройной терапии в эффективности [12]. Это заключение сделано после анализа результатов ряда исследований, сравнивших безопасность и эффективность двойной антитромботической терапии в сравнении с тройной терапией после ОКС или планового стентирования (RE-DUAL PCI, PIONEER AF, WOEST, AUGUSTUS). Эти исследования показали, что двойная терапия более безопасна — сопровождается меньшим числом кровотечений. При этом терапия дабигатраном в сочетании с Клопидогрелем или Тикагрелором не менее эффективна, чем тройная антитромботическая терапия, основанная на варфарине (время терапевтического диапазона — 64 %) — нет отличий в частоте развития комбинированной конечной точки (смерть, тромбоз, эмболия, незапланированная реваскуляризация) (RE-DUALPCI). Данные исследования AUGUSTUS свидетельствуют, что комбинированная точка (смерть и госпитализации) на

фоне сочетанной терапии с апиксабаном встречалась реже, чем на комбинации с варфарином, но среднее время терапевтического диапазона на варфарине в AUGUSTUS было низким — 56 %, что ниже рекомендованного для антагонистов витамина К (более 60 %). Следовательно, необходимо тщательно взвешивать назначение комбинированной антитромботической терапии и, при наличии показаний, выбирать оптимальную двойную терапию.

**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП) И ПОАК**

Функция почек должна быть оценена у каждого больного с ФП, которому планируется назначение ПОАК, исходно и в процессе лечения этими препаратами, так как все ПОАК частично выводятся почками и при дисфункции почек может потребоваться снижение доз этих препаратов. Контроль функции почек следует проводить не реже 1 раза в год, а при ХБП кратность контроля функции почек следует определять по формуле:

$\text{клиренс креатинина (КК)} / 10 = \text{интервал (в месяцах)}$  для контроля функции почек.

Например, при клиренсе креатинина (КК) 60 мл/мин лабораторный контроль нужно проводить 1 раз в 6 месяцев, если 40 мл/мин — 1 раз в 4 месяца [9]. Наличие ХБП значительно повышает риск кровотечений и требует снижения доз некоторых ПОАК. При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин ривароксабан используется в сниженной дозе — 15 мг в сутки, дабигатран и апиксабан могут применяться в полной дозе, если нет дополнительных условий для снижения дозы (для дабигатрана — возраст  $\geq 80$  лет, применение верапамила, а для апиксабана — наличие двух из следующих признаков: вес  $\leq 60$  кг, возраст  $\geq 80$  лет и креатинин  $\geq 133$  ммоль/л) [9].

Анализ 5 рандомизированных исследований, включавших 13 878 пациентов с ФП и умеренной

ХБП (КК – 30–50 мл/мин), получавших ПОАК или варфарин, показал, что эффективность наиболее высока у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день, а безопасность – у эдоксабана, аписабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день [19]. Европейские рекомендации по применению ПОАК постулируют, что все ПОАК продемонстрировали эффективность и безопасность у больных с легкой и умеренной ХБП [9].

### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОАК

У больных с ФП до начала терапии ПОАК следует оценивать функцию печени, так как при патологии печени (цирроз, хронический гепатит) нередко имеет место коагулопатия [12]. Возможность применения ПОАК оценивают в соответствии со шкалой Чайлд – Пью: при наличии 5–6 баллов по шкале Чайлд – Пью можно использовать все ПОАК без снижения дозы, наличие 7–9 баллов – противопоказание для применения ривароксабана, а дабигатран и аписабан можно применять, но в сниженных дозах [9]. 10 и более баллов по шкале Чайлд – Пью – противопоказание для всех антикоагулянтов, в том числе ПОАК [9].

### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПОАК

В реальной клинической практике желудочно-кишечные (ЖК) кровотечения относятся к числу наиболее часто встречающихся кровотечений на фоне терапии ПОАК и АВК у больных с ФП [18]. Большие ЖК-кровотечения встречаются у 1–4 % больных в год, принимающих антикоагулянты, из них в 10 % случаев кровотечение заканчивается летальным исходом [20]. При этом кровотечения возникают не только из верхних, но и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [21, 22]. При выборе ПОАК следует учесть тот факт, что частота ЖК-кровотечений при их использовании различается. Субанализ крупных РКИ, проведенный G. Lip в 2014 г. [23], показал, что частота больших ЖК-кровотечений на фоне терапии дабигатраном, назначенным в соответствии с инструкцией по применению этого препарата, сопоставима с частотой ЖК-кровотечений на фоне применения варфарина. Аналогичные данные получены для аписабана, а использование ривароксабана сопровождалось развитием большего числа кровотечений, чем на фоне лечения варфарином [7, 8, 23]. Следовательно, при высоком риске ЖК-кровотечений не следует применять ривароксабан. Чтобы снизить риск ЖК-кровотечений на фоне применения ПОАК, следует учесть наличие у больного факторов риска ЖК-кровотечений.

*Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами* [24–26]:

– желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;

– язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе;

– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит;

– гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*;

– предшествующая патология кишечника, в том числе воспалительные заболевания, дивертикулез, геморрой, ангиодисплазия;

– новообразования ЖКТ в анамнезе;

– возраст старше 65 лет;

– вес менее 50–60 кг;

– применение НПВП, антиагрегантов и других препаратов, оказывающих повреждающее воздействие на слизистую;

– нарушение функции почек (СКФ менее 50 мл/мин);

– использование высоких доз ПОАК;

–  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов обоснованно считается фактором риска ЖК-кровотечений [24]. До начала терапии антикоагулянтами целесообразно оценить, насколько необходимо лечение НПВП пациенту, постараться свести к минимуму длительность этой терапии и выбрать наиболее безопасный препарат с точки зрения ЖК-осложнений. При необходимости применять НПВП следует к лечению добавить ингибитор протонной помпы или  $H_2$ -гистаминоблокатор, что снижает риск ЖК-кровотечений на 50–85 % [27]. Еще один возможный способ решения проблемы – использование обезболивающих препаратов иного механизма действия, в частности, опиоидов [26]. Следует отметить, что большинство ЖК-кровотечений на фоне ПОАК или варфарина возникают в 1-й год (нередко в 1-й месяц) после начала лечения, т. е. антикоагулянты нередко выявляют предшествующую патологию, которая не была диагностирована у больного ранее, нередко это онкопатология [28, 29]. Исходя из этого, перед началом терапии антикоагулянтами следует провести ряд лабораторных и, при необходимости, инструментальных исследований с целью выявления патологии ЖКТ.

*Исследования, которые необходимо провести для выявления патологии желудочно-кишечного тракта у больного, которому показаны ПОАК* [29]:

1) скрининг до начала терапии ПОАК/АВК:

– анализ крови (диагностика анемии, тромбоцитопении);

– анализ кала на скрытую кровь;

2) при выявлении анемии – поиск ее причины:

– диагностика геморроя;

– фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС);

– фиброколоноскопия;

3) анализ кала на кровь через 2–4 недели после начала ПОАК – ранняя диагностика рака;

4) фиброгастродуоденоскопия у пациентов высокого риска кровотечений.

Особое значение для безопасности больных, которым показаны антикоагулянты, имеет выявление анемии. Чаще всего при ФП встречается железодефицитная анемия, обусловленная хронической кровопотерей вследствие патологии ЖКТ. При этом нередко требуется выполнить не только ФЭГДС, но и фиброколоноскопию, которая позволит диагностировать рак толстой кишки, дивертикулез, внутренний геморрой и другие заболевания [29]. При выявлении очевидной причины железодефицитной анемии необходимо лечить заболевание, лежащее в ее основе (хирургически, консервативно), а затем назначать антикоагулянты. Существует точка зрения, что ФЭГДС следует выполнять всем пациентам до назначения оральных антикоагулянтов, так как этот метод выявляет патологию, предрасполагающую к ЖК-кровотечениям [30]. В исследовании, проведенном в университетской клинике [30], у 46 % больных с ФП, которым была выполнена ФЭГДС, диагностирована эта патология, в том числе рак пищевода, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, эрозивный гастрит. У большинства этих пациентов отсутствовали клинические и лабораторные признаки ЖК-патологии.

В дальнейшем при диспансерном наблюдении за больным следует ежегодно повторять клинический анализ крови и анализ кала на скрытую кровь [29].

*Показания для назначения ингибиторов протонной помпы пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию, с риском кровотечения выше среднего [27]:*

- 1) язвенная болезнь в анамнезе;
- 2) ЖК-кровотечение в анамнезе;
- 3) терапия антикоагулянтами;
- 4) длительное применение НПВП/глюкокортикостероидов;
- 5) наличие 2 и более факторов из следующих:
  - возраст  $\geq 65$  лет;
  - диспепсия;
  - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
  - носительство *Helicobacter pylori*;
  - хроническая алкогольная интоксикация.

Следовательно, гастропротекторы нередко показаны больным на фоне ПОАК.

#### **ДРУГИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПОАК**

Вместе с тем, даже модифицируя все потенциально обратимые факторы риска кровотечений, невозможно предотвратить развитие этих осложнений на фоне терапии антикоагулянтами. Кровотечения могут возникать даже без применения антикоагулянтов (внутричерепные геморагии, травмы, желудочно-кишечные кровотечения), антикоагулянты существенно увеличивают риск развития кровотечений, в том числе угрожающих жизни или фатальных. Наиболее часто на фоне ПОАК возникают ЖК-кровотечения, а

2-е место по частоте занимают внутричерепные кровоизлияния (геморрагический инсульт, посттравматическое кровоизлияние) [6–8]. Кроме этих осложнений, у больных, принимающих ПОАК, могут наблюдаться и другие кровотечения, представляющие угрозу для жизни пациентов, в частности, в полость перикарда после инвазивных вмешательств на сердце (коронароангиография, радиочастотная изоляция устьев легочных вен) и др. [6–8]. У больных, получающих ПОАК, кровотечения также могут возникать вследствие травм, особенно вследствие падений, столь характерных для пациентов пожилого и старческого возраста, которые особенно часто принимают ПОАК. Кроме того, травмы и сопутствующие им большие, в том числе угрожающие жизни, кровотечения могут возникать в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, любого возраста и независимо от исходного риска кровотечения.

#### **ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПОАК**

В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований по определению тактики при кровотечениях у больных, получающих ПОАК, принципы терапии в этой ситуации основаны на мнении экспертов и на ограниченных клинических данных. Практические рекомендации по использованию ПОАК у больных с неклапанной ФП (2018) содержат раздел по тактике ведения пациентов с кровотечениями, которая зависит от тяжести кровотечения и его локализации [9].

У больного с кровотечением на фоне ПОАК необходимо оценить:

- параметры гемодинамики;
- тяжесть кровотечения;
- локализацию кровотечения;
- какой ПОАК получает больной, в какой дозе;
- время приема последней дозы препарата;
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит);
- параметры коагуляции;
- функцию почек;
- функцию печени.

Следует оценить тяжесть кровотечения (легкое или умеренное, тяжелое, но не угрожающее жизни больного, и угрожающее жизни больного) (рисунок).

При умеренном кровотечении целесообразно отложить или отменить прием следующей дозы ПОАК, проанализировать сопутствующую терапию (антиагреганты, НПВП, глюкокортикостероиды) и, при возможности, отменить эти препараты; уточнить источник кровотечения, оценить выбор ПОАК, его дозу [9].

При тяжелом, но не угрожающем жизни кровотечении следует дополнительно применить



Ведение пациентов с кровотечением на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов [9, адаптированный]:  
\* – в России не зарегистрирован; КПК – концентрат протромбинового комплекса; аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса

Management of bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [9, adapted]: \* – unregistered in Russia; КПК – prothrombin complex concentrate; аКПК – activated prothrombin complex concentrate

механическую компрессию, эндоскопический гемостаз, введение жидкостей, введение эритроцитарной массы и поддерживать адекватный диурез для выведения ПОАК с мочой. Если пациент получал дабигатран, следует рассмотреть необходимость введения идаруцизумаба, а если этот препарат недоступен – применить гемодиализ [9].

При угрожающем жизни кровотечении следует применить те же действия, как и при тяжелом кровотечении. Если больной принимал дабигатран, необходимо немедленно ввести идаруцизумаб. Если пациент принимал антагонисты Ха-фактора, ввести Андексанет-альфа (препарат не зарегистрирован в России и может оказывать протромбогенное действие).

При отсутствии специфических антагонистов ПОАК следует иметь в виду возможность при-

менения концентрата протромбинового комплекса (КПК) и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) [9]. КПК – высокоочищенный концентрат витамин-К-зависимых коагуляционных факторов – и активированный КПК теоретически могут быть использованы в экстренных клинических ситуациях, когда необходимо прекратить действие ПОАК. Обычно КПК вводится в дозе 25 – 50 МЕ/кг веса, затем дополнительно 25 МЕ/кг веса в случае продолжающегося кровотечения, максимальная доза – 200 МЕ/кг веса. Однако, учитывая недостаток клинических данных, в настоящее время отсутствует консенсус, касающийся дозирования КПК [31]. Передозировка этих препаратов может вызвать гиперкоагуляцию и тромботические осложнения. Свежезамороженная плазма не рекомендована для быстрого

прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК [32]. Это связано с тем, что для подавления активности тромбина или Ха-фактора необходимо введение больших объемов плазмы, которые могут вызывать перегрузку объемом, аллергические реакции и трансфузионные повреждения легких.

Следовательно, при тяжелых неконтролируемых кровотечениях и при кровотечениях, угрожающих жизни, у больных с ФП, принимающих ПОАК, применение специфических антагонистов ПОАК приоритетно. В случае применения дабигатрана идаруцизумаб в этой ситуации — терапия первого выбора.

### АНТАГОНИСТЫ ПОАК

Отсутствие блокатора действия ПОАК, который может быстро прекратить антикоагулянтный эффект препарата, считалось ранее существенным недостатком ПОАК [33]. В настоящее время ситуация изменилась — появились препараты, способные специфически блокировать антикоагулянтный эффект ПОАК [34–36].

*Идаруцизумаб — антагонист дабигатрана.* В настоящее время в России зарегистрирован и одобрен для практического применения специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб (Праксбайнд®). Идаруцизумаб — фрагмент моноклонального антитела, специфически связывает дабигатран, при этом сродство идаруцизумаба к дабигатрану в 350 раз сильнее, чем дабигатрана к тромбину [37]. Идаруцизумаб оказывает быстрое, обратимое действие, связывая дабигатран и прекращая его антикоагулянтный эффект непосредственно после внутривенного введения [37].

Идаруцизумаб одобрен для экстренного блокирования действия дабигатрана американскими и европейскими регуляторными органами (FDA и EMA). Основанием для одобрения клинического применения идаруцизумаба послужили результаты исследования RE-VERSE AD (Study of the RE-VERSal Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran) [35], которое продемонстрировало быстрое и полное прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов с неконтролируемым или с угрожающим жизни кровотечением и у больных, которым необходимо было выполнить экстренную операцию/процедуру. Среди пациентов с большим кровотечением у 67 % зарегистрировано прекращение кровотечения в течение 24 ч, медиана достижения времени гемостаза — 2,5 ч. Среди 197 пациентов, которым было выполнено срочное хирургическое вмешательство, нормальный гемостаз был у 93,4 % пациентов [35]. В исследовании RE-VERSE AD [35] в 32,6 % случаев идаруцизумаб был введен в связи с внутричерепным кровотечением. Ранее в исследовании, выполненном у здоровых добровольцев, показано, что идаруцизумаб, введенный внутривенно в течение

5 мин, немедленно дозозависимо прекращал антикоагулянтный эффект дабигатрана, независимо от возраста обследованных и функции почек [37, 38]. При этом введение идаруцизумаба хорошо переносилось и не сопровождалось прокоагулянтным изменением параметров коагуляции [39, 40].

К настоящему времени накоплен опыт применения идаруцизумаба в реальной клинической практике. В ретроспективном исследовании, выполненном в Нидерландах, обобщен опыт применения идаруцизумаба у 88 пациентов: в 60 % случаев препарат был применен в связи с тяжелым кровотечением, и лечение идаруцизумабом ассоциировалось с меньшим риском смерти, чем у пациентов с неэффективным гемостазом [41]. Показано положительное влияние идаруцизумаба при геморрагическом инсульте [42, 43].

Практическое применение идаруцизумаба, описанное J. W. Eikelboom et al. [44] в 2018 г., приведено в табл. 3.

*Условия, при которых применение идаруцизумаба оправдано (Рекомендации Международного общества по тромбозу и гемостазу):*

- 1) неконтролируемое большое кровотечение;
- 2) кровотечение в критический орган или в замкнутое пространство (интраспинальное, интраокулярное, перикардальное, легочное, ретроперитонеальное, интрамускулярное с синдромом сдавления);
- 3) продолжающееся большое кровотечение или риск повторного большого кровотечения из-за сниженного клиренса дабигатрана;
- 4) необходимость экстренной операции или процедуры, которая не может быть отложена минимум на 8 ч (или на время клиренса препарата в зависимости от функции почек);
- 5) признаки наличия дабигатрана в крови:
  - последний прием дабигатрана менее 72 ч назад;
  - увеличенные показатели АЧТВ, экаринового времени, разведенного тромбинового времени.

Как следует из Рекомендаций, введение идаруцизумаба показано не только при неконтролируемом кровотечении, но и при необходимости экстренной операции или процедуры. У пациентов, получающих ПОАК, инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство высокого риска кровотечения следует отложить, если это возможно, как минимум, на 24 ч, а при сниженной функции почек — отложить до 96 ч. Если хирургическое вмешательство нельзя отложить, как минимум, на 8 ч, а коагуляционный статус свидетельствует о высоком риске кровотечения, то для выполнения экстренной операции следует применить антагонист (при приеме дабигатрана — идаруцизумаб). Для получающих дабигатран следует иметь в виду гемодиализ, если инвазивное вмешательство можно отложить на 12 ч, а идаруцизумаб недоступен [44].

Таблица 3

## Практическое применение идаруцизумаба – блокатора действия дабигатрана [44]

Table 3

## Practical application of idarucizumab – dabigatran antagonist [44]

Препарат	Два флакона по 2,5 г идаруцизумаба в 50 мл раствора
Способ введения	Внутривенно капельно за 5–10 мин каждый флакон или болюсом
Дозы	Рекомендованная доза – 5 г (2×2,5 г). Введение второй дозы в 5 г можно рассмотреть, если есть клинические показания. Не требуется коррекции дозы для больных с ХБП и для пациентов старше 65 лет
Возобновление анти-тромботической терапии после применения идаруцизумаба	Возобновление терапии дабигатраном этексилатом или другим антитромботическим агентом возможно спустя 24 ч после применения идаруцизумаба, если пациент клинически стабилен и имеет адекватный гемостаз
Осторожность в применении	Гиперчувствительность: риск применения идаруцизумаба у больных с известной гиперчувствительностью к препарату следует взвесить в зависимости от потенциальной выгоды применения. Если возникает анафилактическая реакция, введение препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение. Наследственная непереносимость фруктозы. Рекомендованная доза идаруцизумаба содержит 4 г сорбитола. У пациента с непереносимостью фруктозы введение сорбитола ассоциируется с серьезными побочными реакциями
Исследование уровня протеинурии	Внутривенное введение идаруцизумаба может вызвать транзиторную протеинурию, что является следствием нагрузки протеином, но не является следствием повреждения почек
Взаимодействие с другими препаратами	Нет взаимодействия с другими факторами коагуляции, с концентратом протромбинового комплекса (КПК), с активированным КПК, с рекомбинантным VIIa-фактором, нет взаимодействия с другими антикоагулянтами

К экстренным ситуациям в хирургии относятся ущемление вентральной грыжи, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), осложненная острым холециститом, острый аппендицит, перфоративная язва, кишечная непроходимость, перитонит и др. Патология эта широко распространена, в частности, частота встречаемости ЖКБ в общей популяции Москвы составляет 37,6 %, а среди лиц старше 60 лет – у 69 % женщин и у 31 % мужчин [45]. В исследовании RE-VERSE AD [35] показано, что нормальный гемостаз был у 93,4 % пациентов, которым выполнялось экстренное хирургическое вмешательство. В реальной практике введение идаруцизумаба позволило выполнить экстренное хирургическое вмешательство всем пациентам, получавшим дабигатран [41, 46].

Еще одна частая ситуация, возникающая в реальной жизни, особенно у пожилых пациентов, в том числе у принимающих ПОАК, – травмы, обусловленные падениями, ДТП и т. д. Выполнение экстренных хирургических вмешательств при травмах, сопровождающихся большими кровотечениями или геморрагиями в жизненно важный орган, на фоне действия ПОАК возможно только после введения антагониста. Следовательно, в настоящее время в России это возможно лишь в том случае, если больной принимает дабигатран. Опыт эффективного лечения таких пациентов имеется, в частности, описана успешная краниотомия и удаление внутричерепной гематомы пациенту с ФП, принимавшему дабигатран и пострадавшему в ДТП [47].

Несмотря на применение ПОАК у больных ФП, эта терапия не гарантирует абсолютную защиту пациента от ишемического инсульта. При развитии ишемического инсульта больному показано проведение тромболитика в течение 4,5 ч от появления неврологических симптомов. Однако больному, получающему антикоагулянты, тромболитик противопоказан. Шанс на адекватное лечение в настоящее время имеют только пациенты, получающие дабигатран, в случае введения им идаруцизумаба и последующего проведения тромболитика. Алгоритм блокады действия дабигатрана с помощью идаруцизумаба и последующий внутривенный тромболитик в случае развития ишемического инсульта был одобрен для идаруцизумаба и рекомбинантного активатора тканевого плазминогена [48, 49]. После одобрения идаруцизумаба к применению в США, Европе и в Австралии опубликованы данные по эффективному и безопасному проведению тромболитика при ишемическом инсульте пациентам, получавшим дабигатран, после введения идаруцизумаба [43, 50, 51].

В настоящее время существует и антагонист ингибиторов Ха-фактора – Андексанет-альфа, однако этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от идаруцизумаба: вводится внутривенно болюсно, а затем внутривенно капельно в течение 2 ч, имеет только одно показание – угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение. Кроме этого, Андексанет-альфа не зарегистрирован в Российской Федерации. Сравнение антагонистов

Таблица 4

## Антагонисты прямых оральных антикоагулянтов [52–54]

Table 4

## Antagonists of non-vitamin K oral anticoagulants [52–54]

Характеристика	Идаруцизумаб (Праксбайнд®)	Андексанет-альфа
Антагонист какого антикоагулянта?	Дабигатрана	Апиксабана
Исследование	RE-VERSE AD	ANNEXA-4
Показание для применения	1. Угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение. 2. Неотложная операция или процедура	1. Угрожающее жизни и не контролируемое кровотечение
Протромбогенность	Нет	Возможна
Путь введения	В/в болюсно (5–10 мин)	В/в болюсно + в/в капельно (120 мин)
Доза	5,0 г	400–800 мг в зависимости от дозы ПОАК
Одобен FDA	Да	Да
Одобен ЕМЕА	Да	Да
Исследован в реальной практике	Да	Ограниченно
Зарегистрирован в России	Да	Нет

Примечание: FDA (Food and Drug Administration) – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США); ЕМЕА (European Medicines Agency) – Европейское агентство лекарственных средств (Европа); в/в – внутривенно.

прямых оральных антикоагулянтов приведено в табл. 4.

Таким образом, чтобы повысить безопасность назначения ПОАК у больных с неклапанной ФП, необходимо знать следующие способы.

Способы повышения безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами у больных с ФП:

- 1) назначать ПОАК строго при наличии показаний (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc);
- 2) оценивать риск кровотечений (шкала HAS-BLED);
- 3) анализировать факторы риска кровотечений и оказывать влияние на модифицируемые;
- 4) оценить функцию почек;
- 5) оценить функцию печени;
- 6) выявлять патологию ЖКТ, которая может быть причиной кровотечения;
- 7) оценить необходимость добавления гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов);
- 8) проводить динамическое наблюдение за больным, оценивая функцию почек, печени, выявляя анемию и скрытую кровопотерю через ЖКТ;
- 9) назначать комбинированную терапию (ПОАК + антиагреганты) только по показаниям и в течение возможно короткого времени;
- 10) адекватно лечить кровотечения, оценивая их тяжесть и источник;
- 11) при назначении ПОАК учитывать наличие доступного специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаба.

Применение на практике этих действий, несомненно, позволит сделать антикоагулянтную терапию больных с неклапанной ФП более безопасной.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Conflict of interest**

Authors declare no conflict of interest.

**Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

**Compliance with ethical principles**

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study / S. Bjorck, B. Palaszewski, L. Friberg, L. Bergfeldt // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 3103–3108. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>.
2. Krijthe B. P., Kunst A., Benjamin E. J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the Euroean Union, from 2000 to 2060 // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 35. – P. 2746–2751. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
3. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 399–410. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.

4. Fisher M., Hill J. A. Ischemic Stroke Mandates Cross-Disciplinary Collaboration // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – P. 273–274. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020014>.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
6. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
7. Patel M., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
8. Granger C., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
9. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1330–1393. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
10. Ионин В. А., Петрищева Е. Ю., Скуридин Д. С. и др. Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Мед. совет.* – 2019. – № 5. – С. 60–63. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-60-63>.
11. Raparelli V., Proietti M., Candemi R. et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117, № 2. – P. 209–218. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-10-0757>.
12. 2019 AHA/ACC/HRS Focused updated of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 2. – P. e125–e151. Doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
13. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 143–228. Doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>.
14. Lu V. M., Phan K., Prashanth J. R. et al. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature // *Clinical Neurol. Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 181. – P. 76–81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.013>.
15. Schulman S. Bleeding complications and management on anticoagulant therapy // *Semin. Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 43, № 8. – P. 886–892. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602377>.
16. Fanaroff A. C., Hasselblad V., Roe M. T. et al. Anti-thrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis // *Intern. Journ. of Cardiology*. – 2017. – Vol. 241. – P. 87–96. Doi: [10.1016/j.ijcard.2017.03.046](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046).
17. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACN Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 40. – P. 87–165. Doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
18. Ando G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systemic review and network meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 162–169. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.303>.
19. A district general hospital experience of patients receiving apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin for anticoagulation / L. Raiman, H. Antbring, A. Abu-Sitta, F. N. Al-Refaie // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 4733.
20. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management / M. Guerrouij, C. S. Uppal, A. Alklabi, J. D. Douketis // *J. Thromb Thrombolysis*. – 2011. – Vol. 31. – P. 419–423. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0536-7>.
21. Marmo R., Koch M., Cipolletta L. et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1294–1291. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.687>.
22. Strate L. L., Gralnek I. M. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – P. 459–474. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.41>.
23. Lip G. Y. H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111, № 5. – P. 933–942. Doi: <https://doi.org/10.1160/th13-09-0734>.
24. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика / Е. В. Мороз, А. Е. Каратеев, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов // *Научно-практ. ревматология*. – 2017. – Т. 55, № 6. – С. 675–684.
25. Cheung K.-S., Leung W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 1954–1963. Doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
26. Zullo A., Hassan C., Radaelly F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents // *Ann. Gastroenterol.* 2017;30(1):7–14. Doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0096>.
27. Chan E. W., Lau W. C. Y., Leung W. K. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 586–595. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>.
28. Pasin F., Testa S., Capone P. et al. Gastrointestinal bleeding during direct oral anticoagulants- anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? // *Eur. J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 39. – P. e25–e26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.020>.
29. Flack K. F., Desai J., Kolb J. M. et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 682–690. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.011>.
30. Баранова Е. И., Филатова А. Г., Ионин В. А. Как снизить риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий? // *Рос. кардиол. журн.* – 2017. – Т. 10, № 150. – С. 124–132.
31. Grottke O., Aisenberg J., Bernstein R. et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 115. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1275-8>.
32. Fries D., Giurea A., Guhl M. et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement // *Wien Klin Wochenschr.* – 2013. – Vol. 125. – P. 721–729. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0430-3>.

33. Yeh C. H., Hogg K., Weitz J. I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1056–1065. Doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303397>.
34. Huisman M. V., Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. S89–S96. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.010>.
35. Pollack C. V. Jr., Reilly P. A., Ryan J. van et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 431–441. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>.
36. Proietti M., Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1483–1488. Doi: <http://doi.org/10.2147/TCRM.S140377>.
37. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – P. 943–951. Doi: <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
38. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 680–690. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60732-2).
39. Glund S., Stangier J., Ryn J. van et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study // *Clin. Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56. – P. 41–54. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
40. Schmohl M., Glund S., Harada A. et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 26. – P. 269–276. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-05-0385>.
41. Wall S. J. van der, Rein N. van, Bemt B. van der et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice // *EP Europace.* – 2019. – Vol. 21. – P. 414–420. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy220>.
42. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2019. – Vol. 19. – P. 59–64. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0300-5>.
43. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany / P. Kermer, C. C. Eschenfelder, H. C. Diener, M. Grond // *Home Stroke.* – 2019. – Vol. 50, Suppl. 1. – Abstr. 84. Doi: [https://doi.org/10.1161/str.50.suppl\\_1.84](https://doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.84).
44. Eikelboom J. W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Brit. J. Anaest.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 645–656. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.
45. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве / М. Е. Дорофеенков, Е. Д. Ли, О. О. Кузнецов, Ю. В. Конев // *Клин. геронтология.* – 2013. – № 3–4. – С. 30–35.
46. Brennan Y., Favaloro E., Pasalic L. et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran // *Int. Med. J.* – 2019. – Vol. 49. – P. 59–65. Doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13995>.
47. Maruyama S., Hayakawa K., Kanayama S. et al. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran // *Int. J. Emergency Med.* – 2018. – Vol. 11. – P. 41–44. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y>.
48. Gawehn A., Ayari Y., Heuschkel C. et al. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 269. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-01601050-0>.
49. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in case of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A nation case collection // *Int. Stroke.* – 2017. – Vol. 12. – P. 381–391. Doi: <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
50. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab / J. Berrouschoot, A. Stoll, T. Hogg, C. C. Eschenfelder // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1936–1938. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013550>.
51. Mutzenbach J. S., Pikija S., Otto F. et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2016. – Vol. 3. – P. 889–892. Doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.346>.
52. Heo Y. A. Andexanet-alfa: first global approval // *Drugs.* – 2018. – Vol. 78. – P. 1049–1055. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0940-4>.
53. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes / T. Steiner, M. Kohrmann, P. Schellinger, G. Tsivgoulis // *Journ. of Stroke.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 292–301. Doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2018.02250>.
54. Siddiqui F., Tafur A., Ramacciotti L. S. et al. Reversal of Factor Xa inhibitors by andexanet alfa may increase thrombogenesis compared to pretreatment values // *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1–7. Doi: <https://doi.org/10.1177/1076029619863493>.

## REFERENCES

- Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013;44:3103–3108. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>.
- Krijthe B. P., Kunst A., Benjamin E. J., Lip G. Y. H., Franco O. H., Hofman A., Witteman C. M., Sticker B. H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the Euroean Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal.* 2013;34(35):2746–2751. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>.
- Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):399–410. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.
- Fisher M., Hill J. A. Ischemic Stroke Mandates Cross-Disciplinary Collaboration. *Stroke.* 2018;49:273–274. Doi: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020014>.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
- Patel M., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
- Granger C., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.

9. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart J.* 2018;39:1330–1393. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
10. Ionin V. A., Petrishcheva E. Yu., Skuridin D. S., Bliznyuk O. I., Ivanova A. A., Filatova A. G., Ma I., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. Antikoagulyantnaya terapiya I komponenty metabolicheskogo sindroma u patsientov c fibrillatsiei predserdii. *Medical Council.* 2019;5:60–63. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-60-63>. (In Russ.).
11. Raparelli V., Proietti M., Candemi R., Lip G. Y. H., Lane D. A., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):209–218. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-10-0757>.
12. 2019 AHA/ACC/HRS Focused updated of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125–e151. Doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>.
13. 2018 EOK/EOAG Rekomendatsii po lecheniu bolnykh s arterialnoi gipertensiei. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):143–228. Doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>. (In Russ.).
14. Lu V. M., Phan K., Prashanth J. R., Sharma S. V., Kasper E. M. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature. *Clinical Neurol Neurosurgery.* 2019;181:76–81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.013>.
15. Schulman S. Bleeding complications and management on anticoagulant therapy. *Semin. Thromb. Haemost.* 2017;43(8):886–892. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602377>.
16. Fanaroff A. C., Hasselblad V., Roe M. T., Bhatt D. L., James S. K. et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2017;241:87–96. Doi: [10.1016/j.ijcard.2017.03.046](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.046).
17. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P. et al. 2018 ESC/EACN Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal.* 2018;40:87–165. Doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
18. Ando G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systemic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:162–169. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.303>.
19. Raiman L., Antbring H., Abu-Sitta A., Al-Refai F. N. A district general hospital experience of patients receiving apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin for anticoagulation. *Blood.* 2016;128:4733.
20. Guerrouij M., Uppal C. S., Alklabi A., Douketis J. D. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:419–423. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0536-7>.
21. Marmo R., Koch M., Cipolletta L. et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNEED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1294–1291. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.687>.
22. Strate L. L., Gralnek I. M. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:459–474. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.41>.
23. Lip G. Y. H., Clemens A., Noack H. et al. Patient outcomes using European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111(5):933–942. Doi: <https://doi.org/10.1160/th13-09-0734>.
24. Moroz E. V., Karateev A. E., Krukov E. V., Chernetsov B. A. Zheludochno-kishechnye krovotechenia pri ispolzovanii novykh peroralnykh antikoagulyantov: epidemiologia, factory riska, lechenie I profilaktika. *Rheumatology Science & Practice.* 2017;55(6):675–684. (In Russ.).
25. Cheung K.-S., Leung W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017 March 21;23(11):1954–1963. Doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
26. Zullo A., Hassan C., Radaelly F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):7–14. Doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0096>.
27. Chan E. W., Lau W. C. Y., Leung W. K., Mok M. T. S., He Y. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology.* 2015;149:586–595. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>.
28. Pasin F., Testa S., Capone P., Iiritano E., Grassia R. Gastrointestinal bleeding during direct oral anticoagulants-anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? *Eur J Intern Med.* 2017;39:e25–e26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.020>.
29. Flack K. F., Desai J., Kolb J. M., Chatterjee P., Wallentin L. C. et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):682–690. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.011>.
30. Baranova E. I., Filatova A. G., Ionin V. A. Kak snizit risk zheludochno-kishechnykh krovotechenii na fone terapii antikoagulantami u bolnykh s neklapannoii fibrillyatsiei predserdii? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10(150):124–132. (In Russ.).
31. Grottko O., Aisenberg J., Bernstein R. et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care.* 2016;20:115. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1275-8>.
32. Fries D., Giurea A., Gutl M. et al. Management of dabigatran-induced bleeding expert statement. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125:721–729. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0430-3>.
33. Yeh C. H., Hogg K., Weitz J. I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1056–1065. Doi: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303397>.
34. Huisman M. V., Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Amer J Med.* 2016;129:S89–S96. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.010>.
35. Pollack C. V. Jr., Rely P. A., van Ryan J., Eikelboom J. W., Glund S., Bernstein R. A. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–441. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>.
36. Proietti M., Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:1483–1488. Doi: <http://doi.org/10.2147/TCRM.S140377>.
37. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerabil-

- ity and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943–951. Doi: <https://doi.org/10.1160/th14-12-1080>.
38. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680–690. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60732-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60732-2).
39. Glund S., Stangier J., van Ryn J., Schmohl M., Moschetti V., Haazen W. et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:41–54. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0417-0>.
40. Schmohl M., Glund S., Harada A. et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2017;26:269–276. Doi: <https://doi.org/10.1160/th16-05-0385>.
41. Van der Wall S. J., van Rein N., van der Bemt B., Simmers T. A., Kruip M. J. H. A., Meijer K. et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *EP Europace.* 2019;21:414–420. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy220>.
42. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience. *Amer J Cardiovasc Drugs.* 2019;19:59–64. Doi: [10.1007/s40256-018-0300-5](https://doi.org/10.1007/s40256-018-0300-5).
43. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M. Idarucizumab in patients treated with dabigatran suffering cerebral ischemia or intracranial hemorrhage: a retrospective case series from Germany. *Home Stroke.* 2019;50(suppl.1):abstr.84. Doi: [https://doi.org/10.1161/str.50.suppl\\_1.84](https://doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.84).
44. Eikelboom J. W., Kozek-Langenecker S., Exadaktylos A., Batorova A., Boda Z., Christory F., Gornik I. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Brit J Anaest.* 2018;120(4):645–656. Doi: [10.1016/j.bja.2017.11.082](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082).
45. Dorofeenkov M. E., Li E. D., Kuznetsov O. O., Konev Y. V. Faktory riska, osobennosti kliicheskogo techenia i rasprostranennost zhelchno-kamennoi bolezni u lits pozhylogo I starchykogo vozrasta v Moskve. *Clinical Gerontology.* 2013;3–4:30–35. (In Russ.).
46. Brennan Y., Favaloro E., Pasalic L., Keenan H., Curnow J. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Int Med J.* 2019;49:59–65. Doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13995>.
47. Maruyama S., Hayakawa K., Kanayama S., Iwamura H., Saito F., Nakamori Y., Kuwagata Y. Idarucizumab for a traumatic head injury patient taking dabigatran. *Int J Emergency Med.* 2018;11:41–44. Doi: [10.1186/s12245-018-0202-y](https://doi.org/10.1186/s12245-018-0202-y).
48. Gawehn A., Ayari Y., Heuschkel C., Kaste M., Kermer P. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:269. Doi: [10.1186/s13256-01601050-0](https://doi.org/10.1186/s13256-01601050-0).
49. Kermer P., Eschenfelder C. C., Diener H. C., Grond M., Abdalla Y., Althaus K. et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in case of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A nation case collection. *Int Stroke.* 2017;12:381–391. Doi: [10.1177/1747493017701944](https://doi.org/10.1177/1747493017701944).
50. Berrouschot J., Stoll A., Hogh T., Eschenfelder C. C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke.* 2016;47:1936–1938. Doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013550](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013550).
51. Mutzenbach J. S., Pikija S., Otto F., Halwachs U., Weymayr F., Sellner J. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after reversal with idarucizumab: a case report. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3:889–892. Doi: [10.1002/acn3.346](https://doi.org/10.1002/acn3.346).
52. Heo Y. A. Andexanet-alfa: first global approval. *Drugs.* 2018;78:1049–1055. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0940-4>.
53. Steiner T., Kohrmann M., Schellinger P., Tsvigoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *Journal of Stroke.* 2018;20(3):292–301. Doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2018.02250>.
54. Siddiqui F., Tafur A., Ramacciotti L. S., Jeske W., Hoppensteadt D. et al. Reversal of Factor Xa inhibitors by andexanet alfa may increase thrombogenesis compared to pretreatment values. *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis.* 2019;25:1–7. Doi: <https://doi.org/10.1177/1076029619863493>.



© CC BY Коллектив авторов, 2019  
УДК 616-073.27:616.728.2-089.844-005.1-08:577.175.64  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-57-63

Н. Е. Муштин\*, А. Н. Цед, А. К. Дулаев, А. А. Леднев, К. Г. Ильющенко, А. В. Шмелев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА И КОНЪЮГИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

Поступила в редакцию 22.04.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

**Цель** – определить возможности использования Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию.

**Методы и материалы.** Материалом для исследования послужили данные о 53 пациентах с патологией тазобедренного сустава, которым было выполнено первичное эндопротезирование с 2016 по 2018 г. Все пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (n = 23) – пациенты, не страдающие заболеваниями почек; 2-я группа (n = 30) – пациенты, получающие заместительную почечную терапию. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – сравнения, где не использовали комбинацию «Десмопрессин/конъюгированные эстрогены». 2-я подгруппа – контрольная, где использовали Десмопрессин в дозировке 0,4 мг/кг за 2 ч до разреза, конъюгированные эстрогены – в дозировке 0,6 мг/кг массы тела в течение 5 дней до операции.

**Результаты.** В 1-й группе (пациенты, не страдающие заболеваниями почек) между подгруппами не отмечено статистически достоверной разницы. Во 2-й группе (пациенты, получающие гемодиализ) отмечена статистически достоверная разница по объему кровопотери. Так, в подгруппе без использования дополнительных методик объем интраоперационной кровопотери составил (769,5 ± 389,3) мл, во 2-й подгруппе (с использованием Десмопрессина и эстрогенов) – (479,1 ± 245,2) мл. Различия статистически достоверно, p < 0,05.

**Заключение.** Дополнительное использование конъюгированных эстрогенов в дозе 0,6 мг/кг массы тела за 5 дней до операции, Десмопрессина в дозе 0,4 мг/кг массы тела за 2 ч до разреза позволяет снизить объем кровопотери на 27,9 %. Использование комбинации конъюгированных эстрогенов и Десмопрессина у пациентов, не имеющих признаков хронической болезни почек, на объем кровопотери не влияет.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренного сустава, гемодиализ, терминальная стадия почечной недостаточности, Десмопрессин, конъюгированные эстрогены

**Для цитирования:** Муштин Н. Е., Цед А. Н., Дулаев А. К., Леднев А. А., Ильющенко К. Г., Шмелев А. В. Применение Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов для уменьшения объема кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):57–63. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-57-63.

\* Автор для связи: Никита Евгеньевич Муштин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Mushtin.nikita@yandex.ru.

Nikita E. Mushtin\*, Alexandr N. Tsed, Alexandr K. Dulaev, Andrei A. Lednev, Konstantin G. Iljushenko, Anton V. Shmelev

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## APPLICATION OF DESMOPRESSIN AND CONJUGATED ESTROGENS TO REDUCE THE VOLUME OF BLOOD LOSS DURING ARTHROPLASTY OF THE HIP JOINT IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

Received 22.04.19; accepted 28.10.19

### Summary

The **objective** was to determine the possibilities of using desmopressin and conjugated estrogens during primary hip joint arthroplasty in patients receiving renal replacement therapy.

**Methods and materials.** The material for the study was data on 53 patients with pathology of the hip joint, who underwent primary arthroplasty from 2016 to 2018. All patients were divided into 2 groups. Group 1 (n = 23) – patients not suffering from kidney diseases. Group 2 (n = 30) – patients receiving renal replacement therapy. Each group was divided into 2 subgroups: 1 subgroup – comparisons, where the combination of desmopressin/conjugated estrogens was not used. 2 subgroup – control, where desmopressin was used at a dosage of 0.4 mg/kg 2 hours before the incision, conjugated estrogens was used at a dosage of 0.6 mg / kg of body weight within 5 days before the operation.

**Results.** In group 1 (patients not suffering from kidney disease), there was no statistically significant difference between the subgroups. In group 2 (patients receiving hemodialysis), there was a statistically significant difference in the volume of blood loss. Thus, in the subgroup without using additional techniques, the volume of intraoperative blood loss was 769.5±389.3 ml; in the second subgroup (using desmopressin and estrogens) – 479.1±245.2 ml. The difference was statistically significant, p<0.05. The efficiency was 27.9 %.

**Conclusion.** The additional use of conjugated estrogens at a dose of 0.6 mg/kg of body weight within 5 days before the operation, desmopressin at a dose of 0.4 mg/kg of body weight 2 hours before the incision reduced blood loss by 27.9%. The use of combination of conjugated estrogens and desmopressin in patients not suffering from kidney disease did not affect the amount of blood loss.

**Keywords:** hip joint arthroplasty, hemodialysis, end-stage renal disease, desmopressin, conjugated estrogens

**For citation:** Mushtin N. E., Tsed A. N., Dulaev A. K., Lednev A. A., Iljushenko K. G., Shmelev A. V. Application of Desmopressin and conjugated estrogens to reduce the volume of blood loss during arthroplasty of the hip joint in patients with end stage renal disease. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):57 – 63. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-57-63.

\* **Corresponding author:** Nikita E. Mushtin, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Mushtin.nikita@yandex.ru.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В России число пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, составляет 44 136 человек, ежегодно увеличиваясь в среднем на 11,6 % [1]. При проведении процедуры гемодиализа развивается уремическая остео дистрофия, приводящая, в том числе, к поражению крупных суставов [2]. По статистике [3], уремическая остео дистрофия выявляется у 89 % больных, получающих заместительную почечную терапию, преимущественно в возрасте (45,85±13,5) года.

Потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, получающих гемодиализ, в 6,6 раза выше по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек, и составляет 35 на 10 000 [4]. Объем периоперационной кровопотери при первичной артропластике значительно повышен и может достигать 2000 мл [5]. Увеличенный объем кровопотери связан с многофакторными нарушениями в системе гемостаза.

Десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина, используется для профилактики и снижения риска кровотечения у пациентов, страдающих гемофилией и болезнью Виллебранда [6]. Доказано, что Десмопрессин влияет на объем

кровопотери у больных с терминальной почечной недостаточностью [6, 7], а также уменьшает частоту гемотрансфузий примерно на 30 % [8].

В то же время известно, что конъюгированные эстрогены – производное женских половых гормонов – оказывают влияние на систему гемостаза и имеют более устойчивый эффект, который длится до 10 – 15 суток [9]. В доступной литературе [10] описывается опыт использования конъюгированных эстрогенов в качестве профилактики желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих заместительную почечную терапию.

Использование комбинации Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов для снижения объема кровопотери при хирургических вмешательствах у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, по данным доступной литературы, имеет противоречивый характер. Опыта по использованию комбинации препаратов при эндопротезировании тазобедренного сустава в доступной литературе не представлено.

**Цель работы** – определить возможности использования Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные о 53 пациентах с патологией тазобедренного сустава, которым было выполнено первичное эндопротезирование с 2016 по 2018 г. в ПСПГБМУ им. И. П. Павлова.

Средний возраст пациентов составил ( $55 \pm 8$ ) лет (от 36 до 63 лет). Женщин – 23, мужчин – 30.

Всем пациентам накануне операции выполняли процедуру гемодиализа.

Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом, посредством наружно-бокового доступа по Хардингу одной хирургической бригадой. Имплантировали тотальные эндопротезы цементной фиксации. Среднее время операции составило ( $100 \pm 15$ ) мин.

Для изучения влияния Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов на объем кровопотери все пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа ( $n = 23$ ) – пациенты, не страдающие заболеваниями почек; 2-я группа ( $n = 30$ ) – пациенты, получающие заместительную почечную терапию. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – сравнения, где не использовалась комбинация «Десмопрессин/конъюгированные эстрогены». 2-я подгруппа – контрольная, где использовали Десмопрессин в дозировке 0,4 мг/кг за 2 ч до разреза, конъюгированные эстрогены – в дозировке 0,6 мг/кг массы тела в течение 5 дней до операции.

Накануне операции и через 1 сутки у всех групп пациентов оценивали уровень гемоглобина, эритроцитов.

Анализ эффективности оценивали по разнице среднего объема интраоперационной кровопотери.

Трансфузию гемокомпонентов проводили при наличии признаков гемической гипоксии (тахикардия в покое, одышка, чувство нехватки воздуха, головокружение).

Достоверность полученных результатов оценивали методами параметрической статистики. Для проверки нормальности распределений использовали критерий Шапиро – Уилка. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ).

Сравнение показателей производили с помощью t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Оценку статистической значимости различий показателей производили путем сравнения рассчитанного значения t-критерия с критическим значением, определив уровень значимости  $p$  с помощью программы «Statistica» для Windows. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе пациентов (без заболевания почек) средний уровень гемоглобина до операции составил ( $123 \pm 14,9$ ) г/л, эритроцитов – ( $4,1 \pm 0,9$ )  $\cdot 10^{12}/л$ .

Во 2-й группе уровень гемоглобина до операции составил ( $96,9 \pm 4,1$ ) г/л, количество эритроцитов –  $3,1 \cdot 10^{12}/л$  в обеих подгруппах.

Сравнение лабораторных показателей групп пациентов приведено в табл. 1.

Сравнение лабораторных показателей крови до и после операции в группах между подгруппами показано на рис. 1 – 4.

В 1-й группе (пациенты, не страдающие заболеваниями почек) между подгруппами не отмечено статически достоверной разницы

Во 2-й группе (пациенты, получающие гемодиализ) отмечена статически достоверная разница. Эффективность составила 27,9 %.

Данные об объеме интраоперационной кровопотери показаны на рис. 5; 6.

Объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил ( $269,5 \pm 389,3$ ) мл в обеих подгруппах.

Объем итраоперационной кровопотери во 2-й группе (больные на гемодиализе) в 1-й подгруппе (без использования дополнительных средств) составил ( $769,5 \pm 389,3$ ) мл, во 2-й подгруппе (с использованием Десмопрессина и эстрогенов) – ( $479,1 \pm 245,2$ ) мл. Между двумя подгруппами была обнаружена статически достоверная разница ( $p < 0,05$ ).

В 1-й группе не потребовалось переливание гемокомпонентов. Во 2-й группе в 1-й подгруппе (пациенты на гемодиализе, без дополнительных средств) потребовалось переливание эритроцитарной массы в объеме ( $584 \pm 212$ ) мл в среднем у всех пациентов. Во 2-й группе, 2-й подгруппе гемотрансфузия потребовалась у 2 пациентов в объеме 220 мл.

Таблица 1

Сравнение показателей крови в группах до и после операции

Table 1

Comparison of blood parameters in the groups before and after surgery

Показатель	До операции		После операции	
	1-я группа (пациенты без ХБП*) ( $n = 23$ )	2-я группа (гемодиализ) ( $n = 30$ )	1-я группа (пациенты без ХБП) ( $n = 23$ )	2-я группа (гемодиализ) ( $n = 30$ )
Гемоглобин, г/л	( $124,6 \pm 7,7$ )	( $96,9 \pm 4,1$ )	( $100,9 \pm 11,2$ )	( $84,2 \pm 4,3$ )
Количество эритроцитов крови, $\cdot 10^{12}/л$	( $4,4 \pm 0,4$ )	( $3,3 \pm 0,3$ )	( $3,5 \pm 0,4$ )	( $2,7 \pm 0,3$ )

\* ХБП – хроническая болезнь почек.

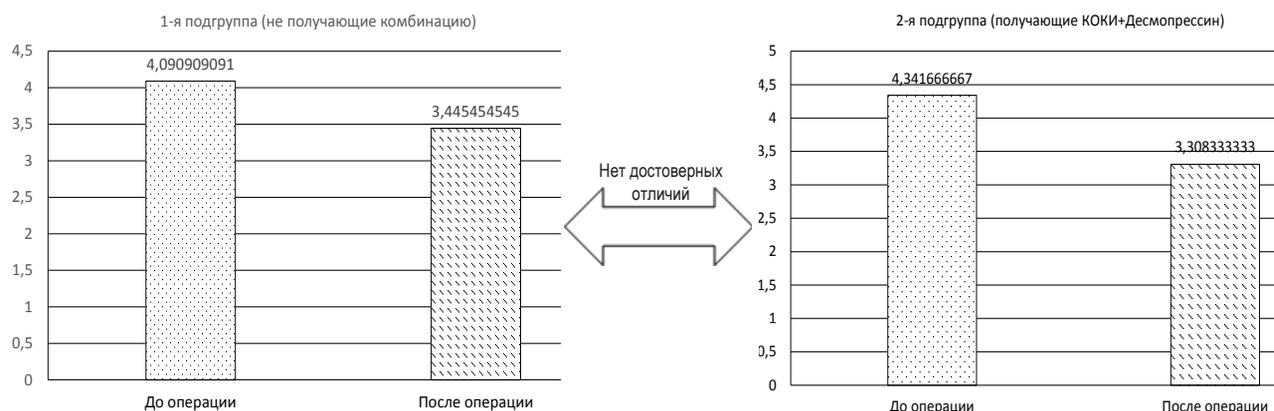


Рис. 1. Сравнение уровня эритроцитов до и после операции между подгруппами в 1-й группе: здесь и далее КОКИ — конъюгированные оральные контрацептивы

Fig. 1. Comparison of red blood cell levels before and after surgery between subgroups in group 1: here and further КОКИ — conjugated oral contraceptives

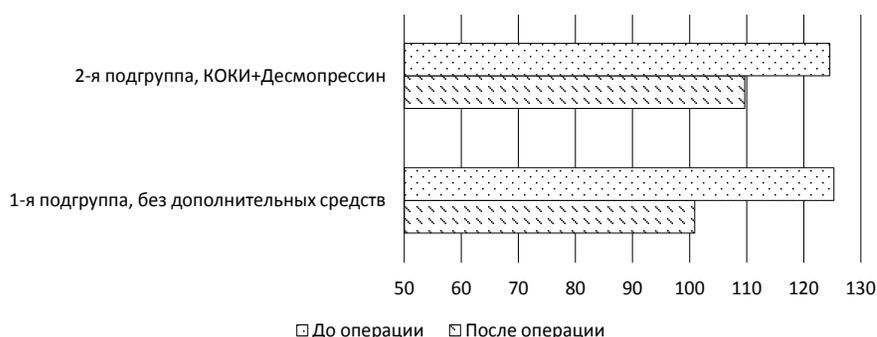


Рис. 2. Сравнение уровня гемоглобина до и после операции между подгруппами в 1-й группе

Fig. 2. Comparison of hemoglobin levels before and after surgery between subgroups in group 1

По структуре осложнений во 2-й группе, 1-й подгруппе (пациенты без использования комбинации препаратов) у 12 больных сформировалась подкожная гематома, которую эвакуировали пункционно. Тромбозов и тромбоэмболических осложнений отмечено не было.

Основной причиной увеличенной кровопотери у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, считаются нарушения гемостаза вследствие действия уремических токсинов, которые приводят к нарушению функции тромбоцитов [11]. Основные нарушения — это замедленная агрегация тромбоцитов [12] и нарушенная адгезия тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке [13, 14]. Основной механизм связан со снижением внутриклеточного аденозиндифосфата и серотонина, а также увеличением производимого NO. Это приводит к снижению уровня тромбоцитарных гликопротеидов Ib, IIb/IIIa и нарушению адгезии тромбоцитов [15]. Также отмечается снижение фактора фон Виллебранда [12]. Основные нарушения, оказывающие влияние на увеличенный объем кровопотери, приведены в табл. 2.

Дисфункция фактора Виллебранда является одной из ключевых в нарушениях гемостаза у больных, находящихся на заместительной почечной терапии. Этим объясняется гемостатический эффект

от трансфузии криопреципитата (плазма содержит большое количество фактора Виллебранда) [16].

Известно, что при использовании Десмопрессина уменьшение объема кровопотери происходит в основном за счет сокращения длительности активации тромбопластина. Это связано с увеличением количества факторов свертывания, а именно — фактора VIII и фактора Виллебранда. Десмопрессин не действует на тромбоцитарное звено гемостаза, но усиливает их агрегацию к эндотелию сосудов. Отмечается также кратковременный, но клинически значимый, рост плазминогена, который приводит к эффектам, сходным с действием препаратов для фибринолиза [17].

Основываясь на этих данных, были проведены исследования по использованию Десмопрессина в качестве гемостатического средства при выполнении кардиохирургических вмешательств у пациентов, не страдающих терминальной стадией почечной недостаточности. Клинически значимых результатов выявлено не было, однако степень кровопотери снижалась в среднем до 9 % [17]. В ряде работ описывается опыт использования Десмопрессина в качестве гемостатического средства при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у больных, не страдающих заболеваниями

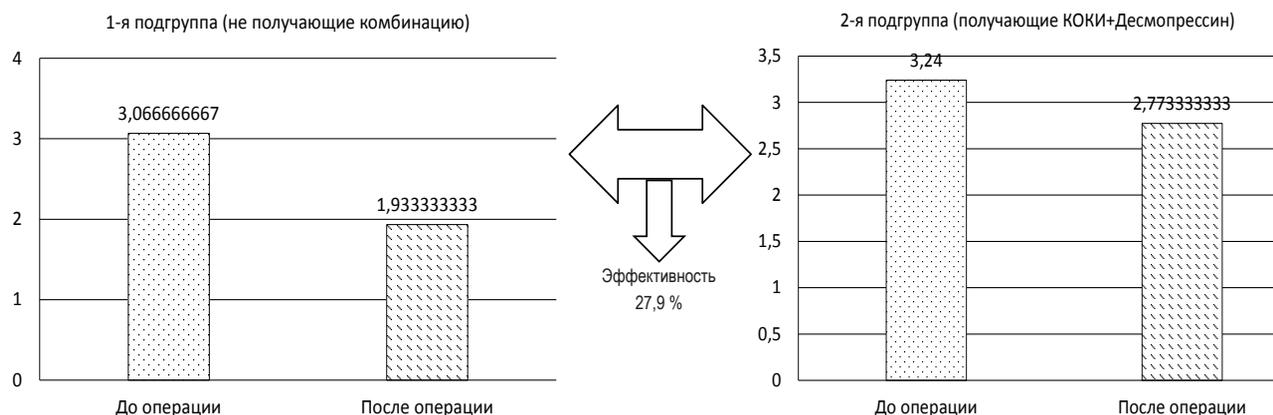


Рис. 3. Сравнение уровня эритроцитов до и после операции между подгруппами во 2-й группе  
 Fig. 3. Comparison red blood cell levels before and after surgery between subgroups in group 2

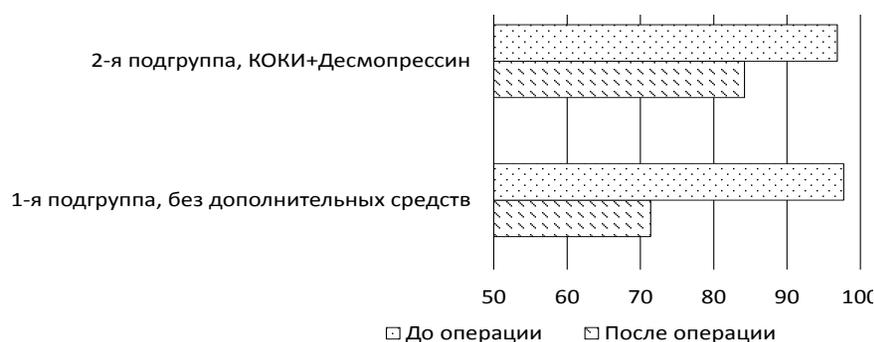


Рис. 4. Сравнение уровня гемоглобина до и после операции между подгруппами во 2-й группе  
 Fig. 4. Comparison of hemoglobin levels before and after surgery between subgroups in group 2

почек. В ходе исследований также не было получено достоверных результатов [18, 19].

После внутривенного введения Десмопрессина в дозе 0,3 мкг/кг в течение 30 мин повышается уровень активности фактора VIII, фактора Виллебранда, коллагенсвязывающая активность. Отмечается рост вышеперечисленных показателей через 2 ч после введения препарата в крови пациентов в среднем в 2–3 раза от исходного значения, однако эффект продолжается короткое время [20].

Механизм снижения кровопотери при приеме конъюгированных эстрогенов связан с нежелательным эффектом этинилэстрадиола. Доказано, что он повышает резистентность к активированному протеину S системы фибринолиза, снижает концентрацию антитромбина III, увеличивает концентрацию фактора VII системы гемостаза [21]. M. Galbusera et al. [22] рекомендовали использовать внутривенные инфузии конъюгированных эстрогенов в дозе 0,6 мг/кг в течение 5 дней для

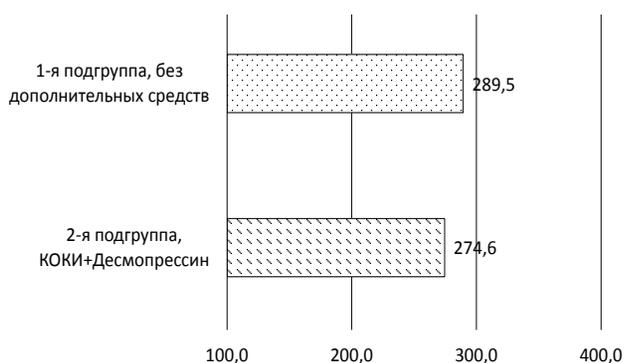


Рис. 5. Сравнение объема интраоперационной кровопотери между подгруппами в 1-й группе  
 Fig. 5. Comparison of the volume of intraoperative blood loss between subgroups in group 1

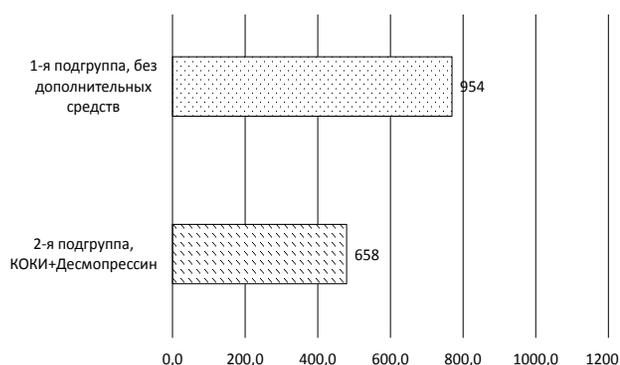


Рис. 6. Сравнение объема интраоперационной кровопотери между подгруппами во 2-й группе  
 Fig. 6. Comparison of the volume of intraoperative blood loss between subgroups in group 2

Таблица 2

## Факторы, влияющие на объем кровопотери, у больных, получающих гемодиализ

Table 2

## Factors affecting the volume of blood loss in patients receiving hemodialysis

Фактор	Характеристика
Дефекты тромбоцитов	Сниженный уровень тромбосана-А2, низкое содержание серотонина и АДФ, увеличенный АМП, нарушенная функция кальциевых каналов, нарушение выделения альфадефензина
Дефекты адгезии тромбоцита к сосудистой стенке	Дефицит фактора Виллебранда, увеличенная концентрация NO, уремические токсины
Лекарственные нарушения функции тромбоцитов	Прием антиагрегантов, прием нестероидных противовоспалительных средств, прием бета-лактамовых антибиотиков, цефалоспоринов 3-го поколения

Примечание: АДФ – аденозидифосфат; АМП – антимикробные пептиды.

уменьшения кровопотери, поскольку гемостатический эффект нарастает медленно по сравнению с Десмопрессином, но длится дольше. В то же время конъюгированные эстрогены способствуют сокращению продукции NO крови (вазодилататор и ингибитор функции тромбоцитов) [23].

В рамках нашего исследования было отмечено, что комбинированное использование Десмопрессина за 2 ч до разреза и конъюгированных эстрогенов за 5 дней до разреза позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери на 27,9 % у больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Дополнительное использование конъюгированных эстрогенов в дозе 0,6 мг/кг массы тела за 5 дней до операции, Десмопрессина в дозе 0,4 мг/кг массы тела за 2 ч до разреза при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, позволяет снизить объем периоперационной кровопотери на 27,9 %

2. Использование комбинации конъюгированных эстрогенов и Десмопрессина у пациентов, не имеющих признаков хронической болезни почек, на объем кровопотери не влияет.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of

animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности влияния различных форм витамина D на костно-суставную систему / А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. А. Ильченко, Н. Е. Муштин // Ученые зап. С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 19–31. Doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31>.

2. Неверов В. А., Салман Раед. Особенности гемодиализных больных и реципиентов аллогенной почки, определяющие требования к операции эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2005. – № 4. – С. 58–62.

3. Jat J. A., Mal P., Kumar D. Renal osteodystrophy in end stage renal failure patients on maintenance haemodialysis // J Clin Exp Nephrol. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 25. Doi: [10.21767/2472-5056.100025](https://doi.org/10.21767/2472-5056.100025).

4. Цед А. Н., Дулаев А. К. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 146–153. Doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-2-146-153>.

5. Дулаев А. К., Цед А. Н., Муштин Н. Е. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 47–51. Doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-47-51>.

6. Pharmacokinetics and antidiuretic effect of high-dose desmopressin in patients with chronic renal failure / H. Ruzicka, S. Bjorkman, S. Lethagen, G. Sterner // Pharmacology and Toxicology. – 2003. – Vol. 92, № 3. – P. 137–142. Doi: [10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x).

7. Kaw D., Malhotra D. Hematology: issues in the dialysis patient: platelet dysfunction and end-stage renal disease // Seminars in Dialysis. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 317–322. Doi: [10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x).

8. Crescenzi G., Landoni G., Biondi-Zoccai G. et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 109, № 6. – P. 1063–1076.

9. Mannucci P. M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years // Blood. – 1997. – Vol. 90, № 7. – P. 2515–2521.

10. Lamba G., Kaur H., Adapa S. et al. Use of conjugated estrogens in life-threatening gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients: a review // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 334–337. Doi: [10.1177/1076029612437575](https://doi.org/10.1177/1076029612437575).

11. Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients // Semin Dial. – 2009. – Vol. 22. – P. 279–286.

12. *Lisman T., Tamara N.* Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 53–61. Doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21231>.

13. *Thekkedath U., Chirananthavat T., Leyboldt J. et al.* Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa // *Am. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 81. – P. 915–926. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.20720>.

14. *Kozek-Langenecker S., Masaki T., Mohammad H. et al.* Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 56. – P. 299–305.

15. *Hörl W.* Other blood and immune disorders in chronic kidney disease // *Comprehensive Clinical Nephrology*. – 2007. – Vol. 3. – P. 861–886.

16. *Zwaginga J., Ijsseldijk M., Beeser-Visser N.* High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood // *Blood*. – 1990. – Vol. 7. – P. 1498–1508.

17. *Mannuccio P., Angelo B.* Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders // Hemophilia and Thrombosis Center IRCCS Cà Granda Maggiore Policlinico Foundation Milan. – 2012. – Vol. 11. – P. 1–9.

18. *Flordal P., Ljungström K., Neander G.* Effects of desmopressin on blood loss in hip arthroplasty // *Acta Orthopaedica Scandinavica*. – 1992. – Vol. 63, № 4. – P. 381–385. Doi: [10.3109/17453679209154749](https://doi.org/10.3109/17453679209154749).

19. The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty. A double-blind randomized trial / T. Karnezis, S. Stulberg, R. Wixson, P. Reilly // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1994. – Vol. 76. – P. 1545.

20. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders / F. Hanebutt, N. Rolf, A. Loesel, E. Kuhlisch // *Haemophilia*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 524–530. Doi: [10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x).

21. *Raps M., Helmerhost F., Fleisher K. et al.* Sexhormone-binding globulins a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, № 6. – P. 992–997.

22. *Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P.* Treatment of bleeding in dialysis patients // *Seminars in Dialysis*. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 279–286. Doi: [10.1111/j.1525-139x.2008.00556.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2008.00556.x).

23. *Livio M., Mannucci P. M., Vigano G.* Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315, № 12. – P. 731–735.

## REFERENCES

1. Dulaev A. K., Tsed A. N., Filchenko I. A., Mushtin N. E. Features of the effect of various forms of vitamin D on the bone and joint system. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018;25(2):19–31. Doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31>. (In Russ.).

2. Neverov V. A., Salman Raed. Osobennosti gemodializnykh bol'nykh i recipientov allogennoi pochki, opredelyayushchie trebovaniya k operacii ekhndoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 2005;4:58–62. (In Russ.).

3. Jat J. A., Mal P., Kumar D. Renal osteodystrophy in end stage renal failure patients on maintenance haemodialysis. *J Clin Exp Nephrol*. 2016;1(4):25. Doi: [10.21767/2472-5056.100025](https://doi.org/10.21767/2472-5056.100025).

4. Tsed A. N., Dulaev A. K. Primary hip arthroplasty in patients with end-stage of chronic kidney disease (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(2):146–153. Doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-2-146-153>. (In Russ.).

5. Dulaev A. K., Tsed A. N., Mushtin N. E. The use of transexamic acid for total hip arthroplasty in chronic hemodialysis patients. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(4):47–51.

Doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-47-51>. (In Russ.).

6. *Ruzicka H., Bjorkman S., Lethagen S., Sterner G.* Pharmacokinetics and antidiuretic effect of high-dose desmopressin in patients with chronic renal failure. *Pharmacology and Toxicology*. 2003;92(3):137–142. Doi: [10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x).

7. *Kaw D., Malhotra D.* Hematology: issues in the dialysis patient: platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*. 2006;19(4):317–322. Doi: [10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x).

8. *Crescenzi G., Landoni G., Biondi-Zoccai G., Pappalardo F., Nuzzi M., Bignami E., Zangrillo A.* Desmopressin reduces transfusion needs after surgery. *Anesthesiology*. 2008;109(6):1063–1076.

9. *Mannucci P. M.* Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515–2521.

10. *Lamba G., Kaur H., Adapa S., Shah D., Malhotra B. K., Rafiyath S. M., Fernandez A. C.* Use of conjugated estrogens in life-threatening gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients: a review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;19(3):334–337. Doi: [10.1177/1076029612437575](https://doi.org/10.1177/1076029612437575).

11. *Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P.* Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial*. 2009;22:279–286.

12. *Lisman T., Tamara N.* Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44(1):53–61. Doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21231>.

13. *Thekkedath U., Chirananthavat T., Leyboldt J., Cheung A., Mohammad S.* Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol*. 2006;81:915–926. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.20720>.

14. *Kozek-Langenecker S., Masaki T., Mohammad H., Green W., Mohammad S.* Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 1996;56:299–305.

15. *Hörl W.* Other blood and immune disorders in chronic kidney disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2007;3:861–886.

16. *Zwaginga J., Ijsseldijk M., Beeser-Visser N.* High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood*. 1990;7:1498–1508.

17. *Mannuccio P., Angelo B.* Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders. *Hemophilia and Thrombosis Center IRCCS Cà Granda Maggiore Policlinico Foundation Milan*. 2012;11:1–9.

18. *Flordal P., Ljungström K., Neander G.* Effects of desmopressin on blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1992;63(4):381–385. Doi: [10.3109/17453679209154749](https://doi.org/10.3109/17453679209154749).

19. *Karnezis T., Stulberg S., Wixson R., Reilly P.* The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty. A double-blind randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:1545.

20. *Hanebutt F., Rolf N., Loesel A., Kuhlisch E.* Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14(3):524–530. Doi: [10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x).

21. *Raps M., Helmerhost F., Fleisher K. et al.* Sexhormone-binding globulins a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(6):992–997.

22. *Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P.* Treatment of bleeding in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*. 2009;22(3):279–286. Doi: [10.1111/j.1525-139x.2008.00556.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2008.00556.x).

23. *Livio M., Mannucci P. M., Vigano G.* Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med*. 1986;315(12):731–735.



© CC BY Коллектив авторов, 2019  
УДК 616-006.328-089:616.092.11  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-64-69

**В. Ю. Черebilло, М. Ю. Курнухина\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С МЕНИНГИОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Поступила в редакцию 10.10.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

**Цель** исследования — анализ и оценка изменений качества жизни больных с менингиомой головного мозга в до- и послеоперационном периодах.

**Методы и материалы.** Проведено клиническое исследование 31 больного с менингиомой головного мозга. Установление диагноза у исследуемых больных основывалось на клинико-лабораторных данных, данных лучевых и инструментальных методов исследования. Анализ качества жизни проводили у больных в дооперационном, раннем и позднем послеоперационном периодах. Исследуемые больные были в возрасте от 37 до 65 лет, медиана — 57 лет. Для оценки качества жизни исследуемых в до- и послеоперационных периодах нами был выбран специальный опросник — EORTC QLQ-C30. Опросник был использован во многих международных клинических исследованиях.

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде у исследуемых больных увеличилась выраженность болевого синдрома, чаще возникали тошнота и рвота, запоры. Однако свое общее состояние здоровья пациенты и в раннем, и в позднем послеоперационном периоде оценивали лучше, чем до операции. В позднем послеоперационном периоде отмечена положительная динамика по всем шкалам опросника.

**Заключение.** При исследовании различных показателей качества жизни до и после операции у пациентов с менингиомой головного мозга было выявлено, что оперативное вмешательство приводит к улучшению качества жизни больных.

**Ключевые слова:** менингиома головного мозга, качество жизни, опросник EORTC QLQ-C30

**Для цитирования:** Черebilло В. Ю., Курнухина М. Ю. Исследование качества жизни больных с менингиомой головного мозга в до- и послеоперационном периодах. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2019;26(3):64–69. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-64-69.

\* **Автор для связи:** Курнухина Мария Юрьевна, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: al-mary@mail.ru.

**Vladislav Yu. Cherebillo, Mariia Yu. Kurnukhina\***

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## A STUDY OF PATIENTS' QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER RESECTIONS OF BRAIN MENINGIOMA

Received 10.10.19; accepted 28.10.19

### Summary

The **objective** was to analyze and evaluate patients' quality of life before and after resection of brain meningioma.

**Methods and materials.** We performed study of 31 patients with brain meningioma. The diagnosis of the studied patients was based on clinical and laboratory data, data of radiation and instrumental methods of research. The analysis of patients' quality of life was carried out in the preoperative, early and late postoperative periods. The patient' age ranged from 37 to

65 years; the median age was 57 years. We chose a special questionnaire-EORTC QLQ-C30 to assess quality of life of the studied pre- and postoperative periods. The questionnaire has been tested in many international clinical studies.

**Results.** In the early postoperative period, the severity of pain increased in the patients under study, nausea and vomiting, constipation occurred more often. However, patients assessed their General health in both early and late postoperative periods better than before the operation. In the late postoperative period, there was a positive dynamics in all scales of the questionnaire.

**Conclusion.** On examination of various parameters of quality of life before and after surgery in patients with brain meningioma, it was found that surgical intervention led to an improvement in the quality of life of patients.

**Keywords:** brain meningioma, quality of life, questionnaire EORTC QLQ-C30

**For citation:** Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu. A study of patients' quality of life before and after resections of brain meningioma. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):64–69. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-64-69.

\* **Corresponding author:** Mariia Yu. Kurnukhina, FSBEI HE I. P. Pavlov SpbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: al-mary@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение качества жизни больных с менингиомой головного мозга является чрезвычайно актуальной проблемой современности. Это обусловлено высокой заболеваемостью этими внеозговыми опухолями. Менингиомы головного мозга прочно занимают 2-е место по распространенности среди первичных внутричерепных опухолей у взрослых, составляя от 18 до 34 %, по данным разных авторов, и уступают лишь опухолям нейроэктодермального ряда [1].

В 90 % случаев менингиомы являются доброкачественными новообразованиями, и тотальное их удаление позволяет достичь практически полного выздоровления [2]. Однако при инфильтративном или смешанном их росте, поражающем не только твердую мозговую оболочку, но и синусы, серповидный отросток, кости, а также при непосредственном контакте с магистральными артериальными сосудами, крупными венозными коллекторами, черепно-мозговыми нервами тотальное их удаление является сложной и трудоемкой задачей. Наличие гиперостоза и вовлечение в патологический процесс костей основания черепа в области матрикса менингиомы, по мнению многих авторов, также значительно затрудняют ее тотальную резекцию и повышают риск развития рецидивов [1].

Одной из целей хирургического лечения менингиом головного мозга является улучшение качества жизни больного. Исследование качества жизни пациентов – важное направление современной медицины.

Качество жизни является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [3]. Исследование качества жизни открывает возможности проведения мониторинга состояния пациентов в период реабилитации, отслеживать ранние и поздние осложнения заболевания. Вместе с тем именно показателю качества жизни в настоящее время отводят решающую роль в оценке эффективности лечения [4, 5].

**Цель** исследования – анализ и оценка изменений качества жизни больных с менингиомой головного мозга в до- и послеоперационном периодах.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось у больных, госпитализированных в период с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г., которым выполняли оперативное лечение по поводу менингиомы головного мозга на базе нейрохирургического отделения ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Проведено исследование 31 больного (26 женщин и 5 мужчин в возрасте от 37 до 65 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом – «Менингиома головного мозга». Средний возраст пациентов составил  $(54,26 \pm 7,9)$  года, медиана – 57 (49/60) лет. Установление диагноза у исследуемых больных основывалось на клинико-лабораторных данных, данных лучевых и инструментальных методов исследования.

Всем пациентам в до- и позднем послеоперационном периодах проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием для оценки расположения матрикса опухоли, уточнения ее размеров, направлений распространения, наличия рецидивов образования.

Степень радикальности операций оценивали по общепринятой классификации D. Simpson [6]: I степень – тотальное удаление опухоли вместе с матриксом; II степень – тотальное удаление опухоли с коагуляцией матрикса; III степень – частичное удаление опухоли; IV степень – декомпрессия; V степень – биопсия.

Для более детальной оценки степени радикальности в данной классификации мы использовали дополнительное разделение IV степени радикальности на подтип А – субтотальное удаление с оставлением минимальных фрагментов и подтип Б – частичное удаление. Данное разделение предложено в 1988 г. А. В. Козловым в НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко.

Степень радикальности операции оценивали также через 3–6 месяцев после оперативного лечения.

Клинический анализ включал в себя выяснение анамнеза заболевания исследуемых, оценку лабораторных, инструментальных данных, данных особенностей оперативного вмешательства, определение послеоперационных изменений качества жизни исследуемых.

Анализ изменений качества жизни проводили у больных в дооперационном периоде, раннем

(первые 5–7 дней после оперативного лечения – момент выписки из стационара) и позднем послеоперационном периодах (через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства).

В настоящее время существуют различные опросники для оценки качества жизни больных с менингиомой головного мозга. Например, опросники FACT-Bg, EORTC QLQ-C30.

Опросник FACT-Bg включает в себя вопросы, объединенные в группы, которые характеризуют продуктивность, двигательную активность, выносливость, боль, эмоции, специфические симптомы [7].

С предыдущим опросником по многим своим вопросам схож специальный опросник EORTC QLQ-C30. Данный опросник был создан Группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака [8]. Опросник был использован во многих международных клинических исследованиях. EORTC QLQ-C30 высокочувствителен и применим для оценки качества жизни у больных, независимо от вида онкологического заболевания. Опросник состоит из 30 вопросов и различных шкал: шкал общего состояния здоровья; 5 функциональных шкал – физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная функции; шкал симптоматики. В симптоматическую шкалу входят такие симптомы, как усталость, тошнота/рвота и боль. Также в EORTC QLQ-C30 вошли 6 отдельных пунктов – «Бессонница», «Потеря аппетита», «Запор», «Диарея», «Диспноэ», «Финансовые трудности» [9, 10].

Для нашего исследования был выбран опросник EORTC QLQ-C30, так как он, в отличие от FACT-Bg, включает в себя оценку самим пациентом своего здоровья и качества жизни.

Ответы на вопросы каждой шкалы опросника EORTC QLQ-C30 подвергали переводу в числовой диапазон от 0 до 100. Таким образом, при более высоких значениях в функциональных, симптоматических шкалах предполагался высокий уровень функционирования и меньшая выраженность определенных симптомов, токсичности. И, наоборот, чем ниже были показатели по шкалам общего статуса здоровья, тем была более высокая оценка пациентом общего состояния своего здоровья до и после оперативного лечения [11].

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью лицензионной программы «SPSS Statistics 22.0» в два этапа. На первом оценивали вид распределения признаков в выборках, на втором – в зависимости от вида распределения рассчитывали среднее значение и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиану и интерквартильные интервалы ( $Me; 25/75$ ). Для анализа качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Проверку закона распределения при необходимости анализа количественных переменных

проводили при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена в случае ненормального распределения переменных. Для нормального распределения для определения силы связи использовали двухсторонний корреляционный анализ ( $r$ ) Пирсона. Также оценивали значимость различий между группами ( $p$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05 [12, 13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя длительность оперативного вмешательства у исследуемых больных составила ( $157,9 \pm 70,14$ ) мин, средняя продолжительность анестезии – ( $209,68 \pm 75,24$ ) мин. Длительность госпитализации исследуемых составила ( $14,87 \pm 6,2$ ) дня.

Преимущественная локализация менингиомы головного мозга у исследуемых больных – лобная доля (41,9 %). Также наблюдались такие локализации, как хиазмально-селлярная область (22,6 %), теменная доля (19,4 %), височная доля (16,1 %), задняя черепная ямка (16,1 %), затылочная доля (5,5 %), передняя черепная ямка (3,2 %). В большинстве случаев это были нераспространенные образования, границы которых не выходили за пределы одной доли (77,4 %).

Использовали следующие доступы для удаления менингиомы головного мозга: ретросигмовидный (22,6 %), парасагиттальный (19,4 %), лобный (19,4 %), трансфеноидальный (12,9 %), височный (9,6 %), теменной (6,5 %), лобно-височный (3,2 %), key-hole (3,2 %) и супраорбитальный (3,2 %) [14].

Степени радикальности по D. Simpson: у 16,2 % исследуемых – Simpson 1, Simpson 2 – у 41,9 %, Simpson 3 – у 35,5 %, Simpson 4A – у 6,4 % больных. Степень радикальности операции также оценивали через 3–6 месяцев после оперативного лечения. У 58,1 % исследуемых пациентов не было выявлено на МРТ головного мозга остатков опухоли, что подтверждало тотальность удаления образования.

В соответствии с результатом гистологического исследования проведен анализ по степени злокачественности менингиом. Большая часть больных (96,8 %) соответствовали Grate 1. Grate 3 – у 3,2 % больных.

Нами была произведена оценка общего состояния больных («performance status») с использованием шкалы Карновского и ECOG-ВОЗ [15, 16]. Выявлено, что 90,3 % исследуемых больных в дооперационном периоде соответствовали 90 % по шкале Карновского (пациент способен к нормальной деятельности, отмечают незначительные симптомы или признаки заболевания)

и, соответственно, 1 баллу по ECOG-ВОЗ (есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию). 70 % по шкале Карновского – 3,2 % больных (пациент обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе). 60 % (пациент нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворить значительную часть своих потребностей) – 3,2 %. Также и 40 % по шкале Карновского и 3 баллам по ECOG-ВОЗ – 3,2 % (пациент-инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской).

В раннем послеоперационном периоде увеличилось число больных с 90 % по шкале Карновского до 93,5 %, с 70 и 40 % также по 3,2 % исследуемых.

В позднем послеоперационном периоде 45,2 % больных отметили полное выздоровление (100 % по шкале Карновского и 0 баллов по ECOG-ВОЗ). 48,4 % соответствовали 90 % по шкале Карновского и 1 баллу по ECOG-ВОЗ. С 70 и 40 % по данной шкале также остались по 3,2 % исследуемых.

Произведен анализ жалоб больных при поступлении. Основные жалобы больных в предоперационном периоде – головная боль диффузной локализации (58,1 %), ухудшение памяти (48,4 %), головокружение (41,9 %), зрительные расстройства (19,4 %), головная боль определенной локализации (19,4 %). Реже в исследуемой группе встречались такие жалобы, как нарушение движений (6,5 %), ощущение онемения лица (6,5 %), частые эпизоды повышенного давления (6,5 %), тошнота (6,5 %), асимметрия лица (3,2 %).

Оценка качества жизни больных проводилась в дооперационном, раннем и позднем послеоперационном периодах. Произведен анализ показателей качества жизни по функциональным и симптоматическим шкалам.

У исследуемых больных отмечена положительная динамика в раннем послеоперационном периоде по всем функциональным шкалам. Так, после операции у пациентов улучшилось физическое (с  $77,4 \pm 16,3$  до  $79,8 \pm 20,9$  балла), ролевое (с  $75,9 \pm 28,2$  до  $88,8 \pm 21,6$  балла), когнитивное (с  $66,7 \pm 21,1$  до  $86,6 \pm 18,9$  балла), эмоциональное (с  $41,4 \pm 25$  до  $91,2 \pm 17,6$  балла;  $p < 0,05$ ), социальное (с  $80,1 \pm 27,7$  до  $81,8 \pm 23,6$  балла) функционирование.

В позднем послеоперационном периоде, по сравнению с дооперационным периодом, также отмечена положительная динамика по всем функциональным шкалам: улучшилось физическое (с  $77,4 \pm 16,3$  до  $92,3 \pm 19,4$  балла), ролевое (с  $75,9 \pm 28,2$  до  $95,7 \pm 11,2$  балла), когнитивное (с  $66,7 \pm 21,1$  до  $96,3 \pm 10,2$  балла), эмоциональное (с  $41,4 \pm 25$  до  $93,2 \pm 14,8$  балла;  $p < 0,05$ ), социальное (с  $80,1 \pm 27,7$  до  $93,6 \pm 17,5$  балла) функционирование.

В раннем послеоперационном периоде из симптоматических шкал отмечено снижение утомляемости у пациентов (с  $34,5 \pm 25,7$  до  $32,5 \pm 24,2$  балла), реже наблюдалось снижение аппетита (с  $10,7 \pm 21,7$  до

$8,6 \pm 24,3$  балла), стабилизировался сон (с  $25,6 \pm 23,9$  до  $12,9 \pm 30,7$  балла). Однако увеличилась выраженность болевого синдрома (с  $29,7 \pm 27,8$  до  $30,4 \pm 27$  балла), чаще пациентов беспокоили тошнота и рвота (с  $4,8 \pm 13,7$  до  $7,5 \pm 20,6$  балла), запоры (с  $5,4 \pm 15,1$  до  $9,6 \pm 26$  балла), финансовые затруднения (с  $18,3 \pm 35,3$  до  $23,7 \pm 41,5$  балла).

Частота одышки (с  $4,3 \pm 16,7$  до  $4,3 \pm 18,7$  балла), диареи (с  $3,2 \pm 9,9$  до  $3,2 \pm 18$  балла) в раннем послеоперационном периоде у больных не изменилась.

Было выявлено увеличение показателя общего здоровья в раннем послеоперационном периоде (с  $44,5 \pm 15,4$  до  $72,3 \pm 17$  балла).

Через 3 – 6 месяцев после операции также были проанализированы симптоматические шкалы. Отмечено улучшение по всем симптоматическим шкалам. У исследуемых больных отмечено снижение утомляемости (с  $34,5 \pm 25,7$  до  $12,4 \pm 21,6$  балла), уменьшение выраженности болевого синдрома (с  $29,7 \pm 27,8$  до  $5,6 \pm 19,4$  балла;  $p < 0,05$ ), более редкое возникновение тошноты и рвоты (с  $4,8 \pm 13,7$  до  $2,5 \pm 9,5$  балла), отсутствие одышки (с  $4,3 \pm 16,7$  до 0 баллов), улучшение сна (с  $25,6 \pm 23,9$  до  $4,3 \pm 14,3$ ), аппетита (с  $10,7 \pm 21,7$  до  $1,1 \pm 5,9$  балла), улучшение моторики кишечника – отсутствие диареи (с  $3,2 \pm 9,9$  до 0 баллов), запоров (с  $5,4 \pm 15,1$  до 0 баллов), а также уменьшились финансовые трудности (с  $18,3 \pm 35,3$  до  $6,5 \pm 25$  балла). Сами пациенты отметили значимое улучшение своего общего состояния здоровья (с  $44,5 \pm 15,4$  до  $86,5 \pm 16,3$  балла;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в позднем послеоперационном периоде мы выявили положительную динамику по всем шкалам качества жизни EORTC QLQ-C30. Нами получен статически достоверно положительный результат по 3 шкалам – «Эмоциональное функционирование», «Болевой синдром», «Общее состояние здоровья».

Был проведен корреляционный анализ данных МРТ и результатов опросника качества жизни EORTC QLQ-C30. Обнаружено, что чем больше были размеры образования, тем более выраженным был болевой синдром ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,02$ ) и более низкими были показатели по шкалам физического ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,001$ ), ролевого ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,002$ ), когнитивного ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,0001$ ), социального ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) функционирования.

У исследуемых больных отсутствовали интраоперационные осложнения. Однако у 3,2 % больных в раннем послеоперационном периоде наблюдалось осложнение – менингит. Данное осложнение было купировано антибиотикотерапией к моменту выписки больного и не влияло на оценку больным своего качества жизни.

Нами была проанализирована литература по теме исследования. В ряде исследований, посвященных качеству жизни, указывается то, что качество жизни может существенно не изменяться,

по сравнению с тем, что было до операции [1, 17]. Однако существуют исследования, доказывающие положительную динамику когнитивного функционирования после оперативного лечения у пациентов с новообразованиями головного мозга [18]. В нашем исследовании статистически доказана положительная динамика у пациентов с менингиомой головного мозга по нескольким шкалам опросника качества жизни в послеоперационном периоде («Эмоциональное функционирование», «Болевой синдром», «Общее состояние здоровья») ( $p < 0,05$ ). Влияние менингиомы на эмоциональное функционирование было доказано также группой исследователей L. S. Benz et al. в 2018 г. [19].

В исследовании И. В. Чудаковой, В. Н. Григорьевой (2007) [20], посвященном качеству жизни у больных с менингиомой головного мозга, указывается негативное влияние на качество жизни интенсивности цефалгического синдрома, что подтвердило и наше исследование.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что оперативное лечение менингиом головного мозга приводит к улучшению качества жизни больных.

2. Выявлена статистически достоверная положительная динамика в послеоперационном периоде по 3 шкалам опросника качества жизни — «Эмоциональное функционирование», «Болевой синдром», «Общее состояние здоровья» ( $p < 0,05$ ).

3. Обнаружено, что чем больше размеры образования, тем более выражен болевой синдром и более низкие показатели по шкалам физического, ролевого, когнитивного, социального функционирования ( $p < 0,05$ ).

4. В позднем послеоперационном периоде 45,2 % больных отметили полное выздоровление (100 % по шкале Карновского и 0 баллов по ECOG-ВОЗ).

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тиглиев Г. С. Внутрочерепные менингиомы / Г. С. Тиглиев, В. Е. Олюшин, А. Н. Кондратьев. — СПб.: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 2001. — 560 с.
2. Surgical management of clinoidal meningiomas / J. H. Lee, S. S. Jeun, J. Evans, G. Kosmorsky // *Neurosurgery*. — 2001. — Vol. 48, № 5. — P. 1012–1019.
3. Новик А. А., Ионова Т. И. Качество жизни — контрессенция помощи в онкологии // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2002. — № 1. — С. 9–15.
4. Геевская Н. В. Клинические аспекты последствий легкой закрытой черепно-мозговой травмы у детей. — Новосибирск, 2005.
5. Чербилло В. Ю., Курнухина М. Ю. Исследование качества жизни больных с аденомами гипофиза в до- и послеоперационном периодах // *Вопр. нейрохир. им. Н. Н. Бурденко*. — 2019. — Т. 83, № 2. — С. 11–16. Doi: <https://doi.org/10.17116/neuro20198302111>.
6. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1957. — Vol. 20. — P. 22–39.
7. Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G. et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11, № 3. — P. 570–579.
8. A practical guide to EORTC studies / EORTC Quality Control Group, Therasse P. (eds). — Brussels: EORTC Data Center, 1996.
9. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85. — P. 365–375.
10. Aaronson N. K., Meyerowitz B. E., Bard M. Quality of life research in oncology // *Cancer*. — 1991. — Vol. 67. — P. 839–843.
11. Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. QLQ C-30 Scoring Manual / EORTC Study Group on Quality of Life. — Brussels, 1995. — P. 50.
12. Бююль А., Цефель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: пер. с нем. — СПб.: ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.
13. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и Amos: Профессиональный статистический анализ данных: практ. рук. — СПб.: Питер, 2013. — 416 с.
14. Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Гуляев Д. А. и др. Оперативные доступы в хирургии черепа и головного мозга // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* — 2011. — № 2 (34). — С. 210–213.
15. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients / V. Crooks, S. Waller, T. Smith, T. J. Hahn // *J. Gerontol.* — 1991. — Vol. 46. — P. M139–M144.
16. Karnofsky D., Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer // MacLeod C., ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. — New York: Columbia University Press; 1949. — P. 191–205.
17. Ступак В. В., Чернов С. В., Калиновский А. В. Клинические результаты хирургии менингиом головного мозга с применением ND-YAG лазера // *Неврол. вестн.* — 2007. — Т. 39, № 2. — С. 14–19.
18. Чербилло В. Ю., Курнухина М. Ю. Интеллектуально-мнестические нарушения у пациентов с глиомой головного мозга в до- и послеоперационном периоде // *Ученые зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. — 2019. — Т. 27, № 2. — С. 47–55. Doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-47-55.

19. Benz L. S., Wrensch M. R., Schildkraut J. M. et al. Quality of life after surgery for intracranial meningioma // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 1. – P. 161–166.

20. Чудакова И. В., Григорьева В. Н. Качество жизни больных с опухолями головного мозга // *Неврол. вестн.* – 2007. – Т. 39, № 2. – С. 28–32.

## REFERENCES

1. Tigliev G. S. Vnutricherepnye meningiomy / G. S. Tigliev, V. E. Olyushin, A. N. Kondrat'ev. SPb., RNHI im. prof. A. L. Polenova, 2001:560. (In Russ.).

2. Lee J. H., Jeun S. S., Evans J., Kosmorsky G. Surgical management of clinoidal meningiomas. *Neurosurgery*. 2001 May;48(5):1012–1019.

3. Novik A. A., Ionova T. I. Kachestvo zhizni kontehs-senciya pomoshchi v onkologii. *Palliativnaya medicina i reabilitaciya*. 2002;1:9–15. (In Russ.).

4. Geevskaya N. V. Klinicheskie aspekty posledstvij leg-koy zakrytoj cherepno-mozgovej travmy u detej. *Novosibisk*, 2005. (In Russ.).

5. Cherebillo V. Y., Kurnukhina M. Y. Quality of life in patients with pituitary adenomas in the pre- and postoperative period. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*. 2019;83(2):11–16. Doi: 10.17116/neiro20198302111. (In Russ.).

6. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:22–39.

7. Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G. et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570–579.

8. EORTC Quality Control Group, Therasse P. (eds). *A practical guide to EORTC studies*. Brussels, EORTC Data Center, 1996.

9. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Nat. Cancer Inst.* 1993;85:365–375.

10. Aaronson N. K., Meyerowitz B. E., Bard M. Quality of life research in oncology. *Cancer*. 1991;67:839–843.

11. Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. *QLQ C-30 Scoring Manual / EORTC Study Group on Quality of Life*. Brussels, 1995:50.

12. Byyul A., Zoefel P. SPSS: The art of information processing. Analysis of statistical data and the restoration of hidden patterns. SPb., DiSoftTU, 2005:608. (In Russ.).

13. Nasledov A. IBM SPSS Statistics 20 and Amos: Professional statistical analysis of data. Practical guidance. SPb., Piter, 2013:416. (In Russ.).

14. Gaidar B. V., Parfenov V. E., Gulyaev D. A., Kondakov E. N., Svistov D. V., Cherebillo V. Yu., Gayvoronsky A. I. Operative accesses in the surgery of the skull and brain. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;2(34):210–213. (In Russ.).

15. Crooks V., Waller S., Smith T., Hahn T. J. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991;46:M139–M144.

16. Karnofsky D., Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, Columbia University Press, 1949:191–205.

17. Stupak V. V., Chernov S. V., Kalinovskij A. V. Klinicheskie rezul'taty khirurgii meningiom golovnogogo mozga s primeneniem ND-YAG lazera. *Nevrologicheskii vestnik*. 2007;39(2):14–19. (In Russ.).

18. Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Y. Patient's intellectual and memory impairments before and after resection of brain glioma. *The Scientific Notes of the Pavlov university*. 2019;27(2):47–55. Doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-47-55. (In Russ.).

19. Benz L. S., Wrensch M. R., Schildkraut J. M., Bondy M. L., Warren J. L., Wiemels J. L., Claus E. B. Quality of life after surgery for intracranial meningioma. *Cancer*. 2018 Jan 01;124(1):161–166.

20. Chudakova I. V., Grigor'eva V. N. Kachestvo zhizni bol'nyh s opuholyami golovnogogo mozga. *Nevrologicheskii vestnik*. 2007;39(2):28–32. (In Russ.).



© CC © В. В. Андреев, Е. Р. Баранцевич, А. И. Сычев, 2019  
УДК 616.833.53-009.7-08:615.473.2  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77

**В. В. Андреев\*, Е. Р. Баранцевич, А. И. Сычев**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Поступила в редакцию 27.12.18 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

**Цель** — оценить эффективность применения локальной инъекционной терапии у больных пояснично-крестцовыми болями при проведении медикаментозных блокад.

**Методы и материалы.** В проспективном исследовании с плацебо-контролем изучены результаты лечения при компрессионных пояснично-крестцовых радикулоишемиях. Одним из ключевых критериев достижения лечебного эффекта являлось снижение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале и опроснику Мак-Гилла. Выборка наблюдений соответствовала 58 наблюдениям. Сравнение между группами проводили в зависимости от проводимого лечения: в 1-й группе комбинирование анестетика и глюкокортикостероидного препарата (Дипроспана). Во 2-й — без основного вещества. Оценивалась быстрота снижения боли в течение 1-х суток наблюдения и на протяжении 14 дней.

**Результаты.** При введении лекарственных препаратов (анестетик в комбинации с глюкокортикоидным препаратом) у пациентов с пояснично-крестцовой болью достигнуто значительное улучшение по интенсивности боли при использовании визуально-аналоговой шкалы и опросника Мак-Гилла. Более быстрый и выраженный эффект достигается при использовании глюкокортикостероидов локального действия. Улучшение наблюдается в короткие сроки — в течение 1-х суток.

**Заключение.** Короткий курс локальной инъекционной терапии обеспечивает большую эффективность у больных с пояснично-крестцовой дорсалгией.

**Ключевые слова:** дорсопатии, грыжа диска, пояснично-крестцовая радикулоишемия, Дипроспан

**Для цитирования:** Андреев В. В., Баранцевич Е. Р., Сычев А. И. Эффективность применения локальной инъекционной терапии при болевых синдромах пояснично-крестцовой локализации. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2019;26(3):70–77. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77.

\* **Автор для связи:** Владислав Викторович Андреев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nevro-fpo@mail.ru.

**Vladislav V. Andreev\*, Evgeny R. Barantsevich, Alexandr I. Sychev**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## EFFECTIVENESS OF LOCAL INJECTIVE THERAPY USE FOR LUMBOSACRAL PAIN SYNDROMES

Received 27.12.19; accepted 28.10.19

### Summary

The **objective** of the study was to assess the effectiveness of local injection therapy in patients with lumbosacral pain during medical blockades.

**Methods and materials.** The results of treatment of compressive lumbosacral radiculopathy were studied in prospective trial with placebo control. One of the most valuable criteria of medical effectiveness was decrease of pain intensity by visual analog scale and McGill's questionnaire. 58 patients were included in the study. Comparison between the groups was carried

out depending on the treatment: first group was treated with combination of anesthetic with corticosteroids (diprospan), second group – only anesthetic. Rate of pain decrease was assessed during the first day and for 14 days.

**Results.** In patients with lumbosacral pain treated with combination of anesthetic with corticosteroids, decrease of pain intensity was obtained by visual analog scale and McGill's questionnaire point. Local corticosteroids use was the most effective with effect in a short time – during the first 24 hours.

**Conclusion.** Short course of local injection therapy had high effectiveness in patients with lumbosacral pain syndrome.

**Keywords:** dorsopathy, spinal disk hernia, lumbosacral radiculopathy, diprospan

**For citation:** Andreev V. V., Barantsevich E. R., Sychev A. I. Effectiveness of local injective therapy use for lumbosacral pain syndromes. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):70–77. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77.

\* **Corresponding author:** Vladislav V. Andreev, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: [nevro-fpo@mail.ru](mailto:nevro-fpo@mail.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

Боли в нижней части спины остаются одной из наиболее актуальных проблем у пациентов с патологией периферической нервной системы. Это связано с ее большой распространенностью и высокой обращаемостью пациентов за медицинской помощью. В разные возрастные периоды обращаемость за медицинской помощью в связи с болевыми синдромами пояснично-крестцовой локализации достигает 80–90 % случаев. Среди пациентов 20–50 лет дорсопатии занимают 2-е место по частоте возникновения (после респираторных заболеваний) и определяют преимущественную обращаемость к врачу и становятся 3-й причиной госпитализации [1, 2]. В более старшей возрастной категории (в возрасте 30–60 лет) дегенеративно-дистрофические заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника становятся причиной временной нетрудоспособности 15–25 % работающего населения [3–5].

Продолжительные боли около 3 недель расцениваются как острые. Нередко отмечается подострое (3–12 недель) или хроническое (более 12 недель – до 25 эпизодов в год) течение боли [6–10]. Проблема лечения подобных проявлений актуальна во всех странах. По данным R. Baron, A. Binder [11], в США ежегодно по поводу остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника выполняется не менее 450 операций на 1 млн жителей.

Радикулопатия, возникающая вследствие патологических изменений структур позвоночника, относится к одной из наиболее тяжело протекающих форм неврологических проявлений вертеброгенной патологии периферической нервной системы [12]. В случае компримирования спинно-мозгового корешка сроки нетрудоспособности значительно увеличиваются, требуются дорогостоящие обследование и лечение. Неадекватная оценка симптомов может способствовать стойкой нетрудоспособности с формированием значительного неврологического дефицита, который подтверждается при нейрофизиологическом обследовании [13]. При высокой распространенности болей в нижней части спины симптомы компрессии спинно-мозгового корешка отмечаются в целом в популяции у 3–5 % людей. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет, у женщин – 50–60 лет [14–17].

**Цель исследования** – оценка динамики болевого синдрома у пациентов с клиническими синдромами пояснично-крестцовых болей при лечении с использованием медикаментозных блокад.

**Гипотеза исследования.** Ведущий механизм патогенеза спондилогенных радикуло- и миелопатий – компрессионное воздействие на сегментарные артерии и вены соответствующего уровня. Более выраженное ограничение пространства расположения спинно-мозгового корешка приводит к механическому повреждению двигательных и чувствительных волокон. В большинстве случаев стенозирование происходит в латеральном кармане межпозвонкового отверстия. Воздействие может также происходить и при обызвествлении связочного аппарата с формированием остеофитов, при гипертрофии суставных фасеток. Возможно сочетание указанных изменений, особенно при значительном снижении высоты межпозвонковых дисков [17–22]. Наибольшая механическая нагрузка на единицу площади межпозвонкового диска становится причиной более раннего возникновения дегенеративно-дистрофических изменений в нижнешейных и нижнепоясничных позвоночных двигательных сегментах [8, 23, 24].

При выборе тактики ведения таких больных достаточно хорошим эффектом обладают методики локального введения лекарственных препаратов с местным действием (медикаментозные блокады). Оптимальным является комбинирование местных анестетиков: Лидокаин в разведении 0,25 % до 2 мл, Новокаин 0,5 % и Дипроспан общим объемом до 15,0–20,0 мл. Инъекции выполняют с учетом клинических синдромов и по результатам проведенного невровизуализационного обследования. При необходимости применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерно-томографическую (КТ) навигацию [25]. В комплексных программах медикаментозной терапии высокую эффективность показывают витамины группы В [23, 26–30]. Нейрохирургическое лечение имеет целый ряд осложнений и выполняется по показаниям, как правило, при стойком болевом корешковом синдроме, нарушении статики позвоночника [31–33].

Патогенез компрессионных радикулоишемий показан на рис. 1.

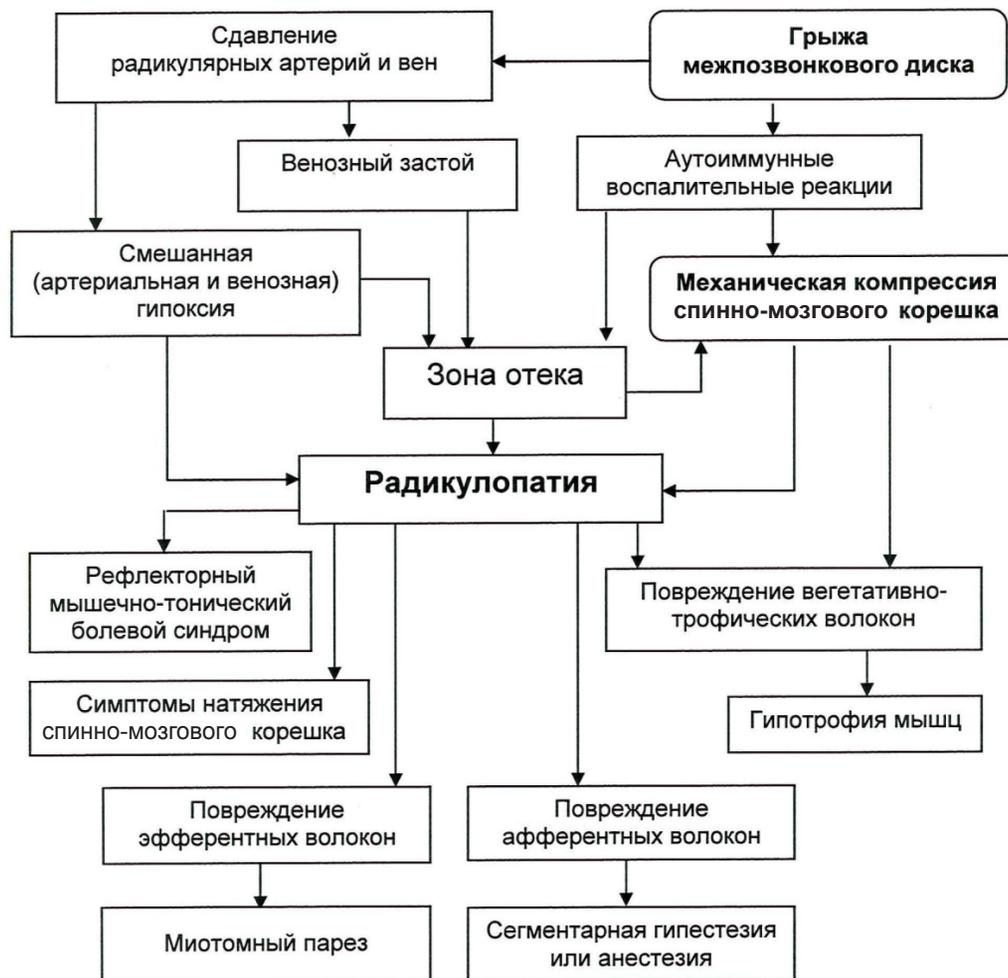


Рис. 1. Патогенез компрессионных радикулоишемий  
 Fig. 1. Pathogenesis of compressive radiculopathies

### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты, полученные при лечении 58 больных. Дизайн исследования приведен в табл. 1.

В соответствии с поставленной целью были сформированы подгруппа 1 и 2. В табл. 2 приведены критерии включения и невключения.

У пациентов, которые были включены в исследование (до 70 %), отмечалось наличие сопутствующей соматической патологии.

Пациенты подгруппы 1 получали медикаментозные блокады с основным веществом – Дипроспаном. В подгруппе 2 – без основного вещества. В обеих группах осуществлялось комплексное лечение с использованием методик мануальной терапии, преформированных физических факторов. Подгруппу 1 составили 28 (48 %) от общего числа пациентов, подгруппа 2 состояла из 30 (52 %) наблюдений. Число выполненных блокад и немедикаментозное лечение в обеих подгруппах не отличалось. При динамическом наблюдении по разным причинам 18 пациентов досрочно прекратили лечение, и их данные далее не учитывали. В подгруппе 1 исключены 8 наблюдений,

в подгруппе 2 – 10. Средний возраст в исходной группе составлял (58±13,8) года. Достоверных различий между пациентами по возрасту не отмечено (p<0,05). Характеристика групп наблюдения приведена в табл. 3. Рандомизацию осуществляли компьютерной методикой.

В подгруппе 1 выполняли медикаментозные блокады паравертебрально с использованием местных анестетиков и Дипроспана. В подгруппе 2 – без использования основного вещества. Каждому пациенту была выполнена медикаментозная блокада в асептических условиях. Интервал между процедурами составлял 5–7 дней, общая курсовая программа – 2–3 введения. Все пациенты получали комплексную терапию, включая мягкие техники мануальной терапии и физиотерапию.

Отбор пациентов проводили на основе данных анамнеза, результатов объективного обследования и инструментальной диагностики. При включении пациентов в исследование отмечались корешковый и мышечно-тонический синдромы пояснично-крестцовой локализации. В большинстве случаев диагностированы грыжи межпозвонковых дисков. Не включали пациентов, которые получали анти-

Таблица 1

## Дизайн исследования

Table 1

Study design	
Параметр	Примечание
Скрининг – оценка соответствию критериям включения и невключения	–
Рандомизация	Распределение в подгруппу 1 или 2
Наблюдения	1-е сутки. Общая длительность – 14 дней
Катамнестическое наблюдение	После завершения исследования

Таблица 2

## Критерии включения и невключения

Table 2

Criteria of inclusion and exclusion			
Критерий	Включения	Невключения	Примечание
Возраст, лет	20 – 80	–	
Пол	М/ж	–	
Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника	+	–	Длительность обострения не менее 3 – 4 дней
Мышечно-тонический синдром в пояснице	+	–	Оценивался в статике и динамике
Корешковый синдром LIV-LV	+	–	
Корешковый синдром LV-SI	+	–	
Интенсивность боли по ВАШ	6 – 7	>7	
Использование антиконвульсантов/антидепрессантов в течение 1 месяца	–	+	
Выявленная другая причина боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника	–	+	*
Выполненные ранее медикаментозные блокады с Дипроспаном	–	+	Нецелесообразно в связи с рекомендуемой дозировкой
Аллергическая реакция или непереносимость при использовании Дипроспана или Лидокаина в анамнезе	–	+	Вне зависимости от давности
Невозможность проведения эффективного лечения и наблюдения	–	+	

\* – онкологическая патология, инфекционный процесс, остеопороз, травма; ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли.

Таблица 3

## Характеристика группы наблюдений

Table 3

Characteristics of study groups		
Параметр	Подгруппа	
	1	2
Мужчины, %	10 (50)	5 (25)
Женщины, %	10 (50)	15 (75)
Средний возраст, лет	(38,5±15,3)	(43±14,3)

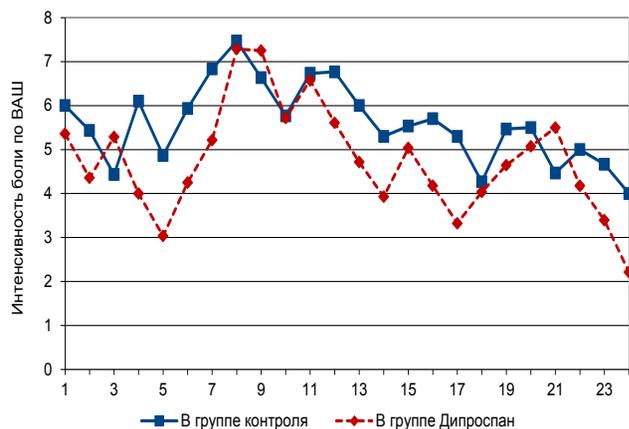


Рис. 2. Интенсивность боли по ВАШ в 1-е сутки  
Fig. 2. Pain intensity measured by VAS in the first 24 hours

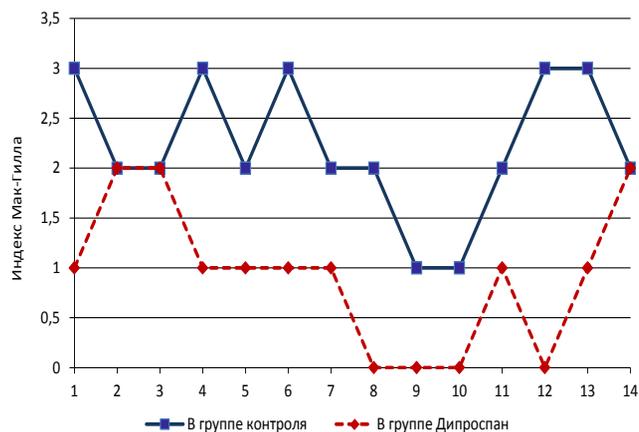


Рис. 3. Изменение интенсивности боли за время наблюдения в течение 14 дней по опроснику Мак-Гилла  
Fig. 3. Changing of pain intensity during 14 days of study by McGill questionnaire

депрессанты и антиконвульсанты сопутствующей медикаментозной терапии. В значительной части наблюдений (около 70 %) определялась сопутствующая патология. Набор пациентов осуществляли из числа больных, находившихся на стационарном лечении клиники неврологии и мануальной медицины. В течение всего периода наблюдения оценивали интенсивность болевого синдрома.

Согласно «Sample Size Calculations in Clinical Research» (2008), необходимый объем выборки при использовании теста невозрастания (неубывания) при проверке гипотезы равенства средних двух выборок, стандартном отклонении 0,7, уровне невозрастания 0,5, уровне значимости 0,05 и мощности 80 % – 2 выборки по 24 наблюдения в каждой.

Сопоставимость групп с препаратом Дипроспан и контроля по факторам «Боль в спине» и «Мышечно-тонический синдром» проверяли при помощи точного критерия Фишера, по метрическим характеристикам – длительность болевого синдрома и ВАШ при помощи критерия Манна – Уитни. Использовали модель ANOVA Repeated Measures, но поскольку данные носили порядковый характер, то значимость изменений в динамике дополнительно оценивали при помощи критерия Фридмана, в каждой временной точке по критерию Манна – Уитни сравнивали медианы интенсивности боли и индексу Мак-Гилла в группах контроля и назначения препарата. Для оценки значимости наиболее частого эффекта препарата использовали критерий знаков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 24 мужчины и 34 женщины. Сопоставление группы контроля и основной группы по возрасту показало, что среднее значение с учетом ошибки среднего в группе контроля составило  $(47,5 \pm 0,28)$  года ( $N=30$ ), в основной группе –  $(62,11 \pm 0,4)$  года ( $N=28$ ) ( $p=4e-06$ ).

Интенсивность болевого синдрома оценивали ежедневно, в 1-й день в течение 6 ч с интервалом 1 ч. В последующем боли оценивали на 4-й, 7-й и 8-й дни. В обеих группах отмечалось сопоставимое проявление болевого синдрома по длительности в группе контроля –  $(5,37 \pm 0,08)$  дня ( $N=30$ ), в основной группе –  $(5,14 \pm 0,05)$  дня ( $N=28$ ) ( $p=0,6647$ ). Анализируя проявления боли в спине, мы установили, что в группе контроля это отмечено у 93,33 % ( $N=28$ ) и у 75 % ( $N=21$ ) в основной группе (Дипроспан) ( $p=1$ ). При анализе проявления мышечно-тонического синдрома получены данные, указывающие на частоту выявления подобных изменений у 83,33 % ( $N=25$ ) в группе контроля и у 78,57 % ( $N=22$ ) ( $p=0,7437$ ). Интенсивность болевого синдрома по ВАШ: в группе контроля –  $(6,63 \pm 0,03)$  балла ( $N=30$ ), в основной группе –  $(7 \pm 0,03)$  балла ( $N=28$ ) ( $p=0,1409$ ). По критерию Фридмана при назначении препарата и проведении медикаментозной блокады без использования действующего вещества интенсивность болевого синдрома в течение суток значимо не изменялась. В 20 и 24 случаях имело место значимое по критерию Вилкоксона отличие группы контроля от основной группы. В 17 из 20 случаев значимого различия групп медиана интенсивности боли в группе контроля значимо выше, чем в группе с введением действующего вещества ( $p=0,0013$ ). Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ у пациентов в течение суток имела статистически значимые отличия в обеих подгруппах. Данные показаны на рис. 2.

В 20 из 24 случаев имеется значимое отличие по критерию Фишера группы контроля от основной группы (Дипроспан), в 12 из 20 случаев значение различий между группами по индексу Мак-Гилла значимо выше в группе контроля, чем в основной группе, по критерию знаков ( $p=0,2517$ ). По критерию Фридмана в случае применения препарата и у пациентов без введения основного вещества за

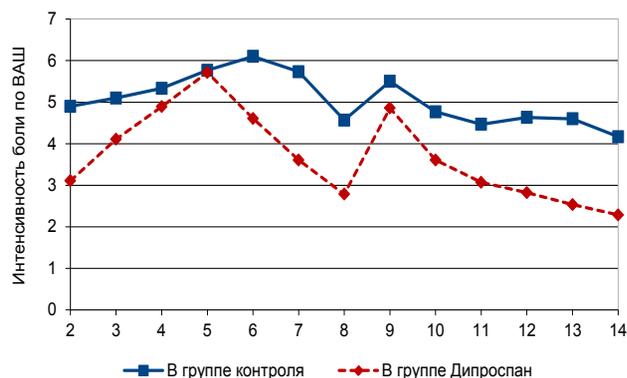


Рис. 4. Оценка интенсивности болевого синдрома в течение 14 дней

Fig. 4. 14 days assessment of pain intensity

период наблюдения в течение 14 дней интенсивность боли по индексу Мак-Гилла значительно не изменяется. В 11 из 14 случаев имело место значимое отличие по критерию Фишера группы контроля от основной группы, в 11 из 11 случаев значимого различия групп по интенсивности боли – в группе контроля значимо выше, чем в основной группе по критерию знаков ( $p = 5e-04$ ).

Динамика показателей шкалы Мак-Гилла в течение 14 дней показана на рис. 3.

Динамика интенсивности болевого синдрома в течение 14 дней наблюдения показана на рис. 4.

Интенсивность боли в течение 1-х суток по опроснику Мак-Гилла оценивали в 1-е сутки и в течение 14 дней (рис. 5).

При оценке данных в первые часы и в течение 2 недель отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в сравнении с исходными цифрами, статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Данные наблюдения (интенсивности боли) достоверно различались через 2 и 6 ч ( $p < 0,001$ ), а также в период 4-х, 7-х и 8-х суток ( $p < 0,01$ ).

Применение медикаментозных блокад с глюкокортикоидами оказывает более значимый эффект по сравнению со схемой лечения без основного вещества (подгруппа 2) в течение 8–9 ч ( $p < 0,05$ ) и 7-дневного периода лечения ( $p < 0,01$ ).

Всем пациентам в асептических условиях проводили паравертебральную блокаду на уровне максимальных изменений (клинические и нейровизуализационные данные). В состав вводимого раствора входили Дипроспан 2,0 мл и Лидокаин 0,25 %-й 2,0 мл. Число выполненных блокад – не более 3 с интервалом в 2–3 дня. Длительность интервала между введениями и число процедур определяли интенсивностью обострения и динамикой интенсивности болевого синдрома. Всем пациентам в процессе лечения и наблюдения проводили комплексное лечение – мануальную терапию, медикаментозное лечение, физиотерапию. Курс мануальной терапии составлял 10 сеансов в обеих группах. До решения вопроса

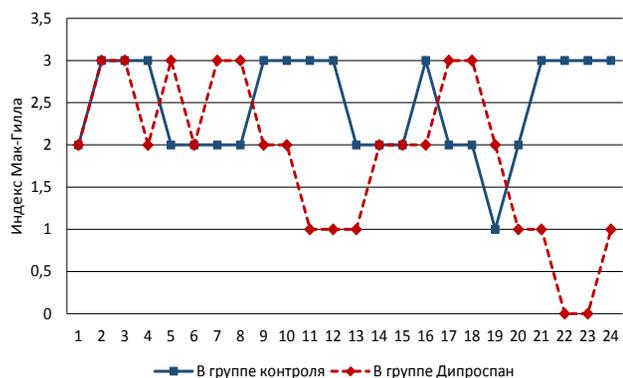


Рис. 5 Динамика интенсивности болевого синдрома по опроснику Мак-Гилла в 1-е сутки

Fig. 5. Changing of pain intensity by McGill questionnaire in the first 24 hours

о включении пациентов в исследование было выполнено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. При этом обращали внимание на выраженность снижения высоты межпозвоночного диска, структурные изменения пульпозного ядра, имеющиеся протрузии и грыжи дисков. В течение всего периода наблюдения оценивали интенсивность боли по ВАШ – 1 см соответствовал 1 баллу, при максимальном числе баллов – 10 см.

## ВЫВОДЫ

1. Использование медикаментозных блокад с глюкокортикоидами в комплексной терапии при спондилогенной радикулоишемии достоверно обладает большим противоболевым действием, эффект достигается быстрее.

2. Локальное введение лекарственных препаратов является высокоэффективным методом лечения хронической боли при пояснично-крестцовых дорсопатиях. По результатам исследования можно говорить о том, что лечебный эффект с локальным введением стероидов проявляется постепенно, сохраняется длительно – до 2 недель. Число введений – не более 3 на курс лечения. По сравнению с системным лечением с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, имеется несколько преимуществ. Блокады проводятся с интервалом в 5–7 суток, в связи с чем снижается риск развития возможных побочных эффектов. Наблюдается пролонгированное анальгетическое действие.

3. Проведение медикаментозных блокад может быть рекомендовано для лечения случаев с длительным, затянувшимся обострением.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О. С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // *Consilium-medicum*. – 2004. – Т. 6. – С. 547–554.
2. Bromm K., Herrmann W. M., Schulz H. Do the B vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. – 1995. – Vol. 31. – P. 156–165.
3. Амброзайтис К.-В. К. Повторные хирургические вмешательства при дискогенных пояснично-крестцовых синдромах // *Актуал. вопр. нейрохир.* – 1986. – Т. 1. – С. 175–181.
4. Вишневецкий А. А., Посохина О. В., Иванова Т. А. и др. Роль соматосенсорных вызванных потенциалов в оценке лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями пояснично-крестцового отдела // *Вопр. нейрохир.* – 2000. – № 3. – С. 14–20.
5. Данилов А. Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *Рус. мед. журн. Спецвыпуск*. – 2008. – № 16. – С. 35–39.
6. Павленко С. С. Эпидемиология боли // *Боль и ее лечение*. – 1998. – Т. 9. – С. 12–19.
7. Попелянский Я. Ю., Штульман Д. Р. Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – С. 293–316.
8. Фурсова Л. А. Рецидивирующие синдромы у больных после удаления грыж поясничных межпозвоночных дисков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1989.
9. Galer B. S., Jensen M. P. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: neuropathic pain scale // *Neurology*. – 1997. – Vol. 48. – P. 332–338.
10. Jensen M. P., Dworkin R. H., Gammaitoni A. R. et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with neuropathic pain scale // *J. Pain*. – 2005. – Vol. 6. – P. 98–106.
11. Baron R., Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept // *Orthopade*. – 2004. – Vol. 33. – P. 568–575.
12. Веселовский В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. – Рига, 1991. – С. 30–145.
13. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог, 1997.
14. Андреев В. В., Баранцевич Е. Р., Кодзаев Ю. К. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия // *Новые С.-Петербург. врач. вед.* – 2016. – № 3 (77). – С. 64–69.
15. Камчатнов П. Р., Казаков А. Ю. Патогенетическое обоснование применения высоких доз витаминов группы В при хронической спондилогенной дорсопатии. Эффективная фармакотерапия // *Неврология и психиатрия*. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
16. Паймре Р. И., Раудам Э. И. Повторные операции дискогенных пояснично-крестцовых синдромов // *Актуал. вопр. неврологии и нейрохир.* – 1984. – Т. 6. – С. 107–108.

17. Подчуфарова Е. В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение // *Рус. мед. журн.* – 2004. – Т. 10. – С. 581–584.

18. Дривотинов Б. В. Результаты хирургического лечения клинических проявлений поясничного остеохондроза. Этапное восстановительное лечение вертеброгенных заболеваний нервной системы. – Ставрополь, 1987. – С. 162–165.

19. Хабиров Ф. А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. – Казань: Медицина, 2006. – С. 135–217.

20. Шостак Н. А., Насонова В. А., Шеметов Д. А. и др. Боль в нижней части спины как многодисциплинарная проблема // *Терапевт. арх.* – 2000. – Т. 10. – С. 57–60.

21. Davis R. A Long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs // *J. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 80, № 3. – P. 415–421.

22. Lewis P., Weir B., Broad R. et al. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy // *J. Neurosurg.* – 1987. – Vol. 67, № 1. – P. 49–53.

23. Bruggemann G., Koehler C. O., Koch E. M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin Wochenschr.* – 1990. – Vol. 19. – P. 116–120.

24. Freynhagen R., Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – С. 185–190.

25. Mall J., Kaiser J., Heithoff K. Computed Tomography of the Spine and Spinal Cord / eds. T. Newton, D. Potts. – San Anselmo, 1983. – P. 187–204.

26. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature / G. Dordain, O. Aumaitre, A. Eschaliere, A. Decamps // *Acta Neurol Belg.* – 1984. – Vol. 84. – P. 5–11.

27. Franca D. S., Souza A. L., Almeida K. R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – № 421. – P. 157–164.

28. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat / Q.-G. Fu, E. Carstens, B. Stelzer, M. Zimmermann // *Neurosci Lett.* – 1988. – № 95. – P. 192–197.

29. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol / I. Jurna, K. H. Carlsson, W. Komen, D. Bonke // *Klin Wochenschr.* – 1990. – Vol. 68. – P. 129–135.

30. Lettko M. Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with NSAID diclofenac // *B-Vitamins in Pain* / H. U. Gerbershagen, M. Zimmermann, eds. – Frankfurt: PMI Verlag, 1988. – P. 50–54.

31. Продан А. И., Грунтовский Г. Х., Волков Е. Б. и др. Причины неудач хирургического лечения поясничного остеохондроза и анализ результатов повторных операций // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1987. – Т. 8. – С. 39–44.

32. Саматокин Б. А., Верховский А. И. Послеоперационные рецидивы неврологических синдромов поясничного остеохондроза и их хирургическое лечение // *Вопр. нейрохир.* – 1993. – Т. 6. – С. 30–34.

33. Dowd G., Rusich G., Conolly E. Herniated lumbar disc evaluation and management // *Neurosurg. Quart.* – 1998. – Vol. 8, № 2. – P. 140–160.

### REFERENCES

1. Levin O. S. Diagnostika i lechenie neurologicheskikh proyavleniy osteokhondroza pozvonochnika. *Consilium-medicum*. 2004;6:547–554. (In Russ.).
2. Bromm K., Herrmann W. M., Schulz H. Do the B vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study. *Neuropsychobiology*. 1995;31:156–165.

3. Ambrozaitis K.-V. K. Povtornye khirurgicheskie vme-shatel'stva pri diskogennykh poyasnichno-kresttsovykh sindromakh. Aktual'nye voprosy neirokhirurgii. 1986;1:175–181. (In Russ.).
4. Vishnevskii A. A., Posokhina O. V., Ivanova T. A. et al. Rol' somatosensornykh vyzvannykh potentsialov v otsenke lecheniya bol'nykh s degenerativno-distroficheskimi zabollevaniyami poyasnichno-kresttsovogo otdela. Voprosy neirokhirurgii. 2000;3:14–20. (In Russ.).
5. Danilov A. B. Primenenie vitaminov gruppy V pri bolyakh v spine: novye anal'getiki? Russkii meditsinskii zhurnal. Spetsvypusk. 2008;16:35–39. (In Russ.).
6. Pavlenko S. S. Epidemiologiya boli. Bol' i ee lechenie. 1998;9:12–19. (In Russ.).
7. Popelyanskii Ya. Yu., Shtul'man D. R. Boli v shee, spine i konechnostyakh. Bolezni nervnoi sistemy. Eds. N. N. Yakhno, D. R. Shtul'man. Moscow, Meditsina, 2001:293–316. (In Russ.).
8. Fursova L. A. Retsidiviruyushchie sindromy u bol'nykh posle udaleniya gryzh poyasnichnykh mezhpozvonkovykh diskov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 1989. (In Russ.).
9. Galer B. S., Jensen M. P. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: neuropathic pain scale. Neurology. 1997;48:332–338.
10. Jensen M. P., Dworkin R. H., Gammitoni A. R. et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with neuropathic pain scale. J Pain. 2005;6:98–106.
11. Baron R., Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. Orthopade. 2004;33:568–575.
12. Veselovskii V. P. Prakticheskaya vertebro-nevrologiya i manual'naya terapiya. Riga, 1991:30–145. (In Russ.).
13. Gnezditskii V. V. Vyzvannyye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike. Taganrog, 1997. (In Russ.).
14. Andreev V. V., Barantsevich E. R., Kodzaev Yu. K. Vertebrognennaya poyasnichno-kresttsovaya radikulopatiya. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2016;3(77):64–69. (In Russ.).
15. Kamchatnov P. R., Kazakov A. Yu. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya vysokikh doz vitaminov gruppy V pri khronicheskoi spondilogennoi dorsopatii. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. 2011;1:3–6. (In Russ.).
16. Paimre R. I., Raudam E. I. Povtornye operatsii diskogennykh poyasnichno-kresttsovykh sindromov. Aktual'nye voprosy nevrologii i neirokhirurgii. 1984;6:107–108. (In Russ.).
17. Podchufarova E. V. Bol' v poyasnichno-kresttsovoi oblasti: diagnostika i lechenie. Russkii meditsinskii zhurnal. 2004;10:581–584. (In Russ.).
18. Drivotinov B. V. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya klinicheskikh proyavlenii poyasnichnogo osteokhondroza. Etapnoe vosstanovitel'noe lechenie vertebrognennykh zabollevanii nervnoi sistemy. Stavropol', 1987:162–165. (In Russ.).
19. Khabirov F. A. Rukovodstvo po klinicheskoi nevrologii pozvonochnika. Kazan', Meditsina, 2006:135–217. (In Russ.).
20. Shostak N. A., Nasonova V. A., Shemetov D. A. et al. Bol' v nizhnej chasti spiny kak mnogodisciplinarnaya problema. Terapevticheskij arhiv. 2000;10:57–60. (In Russ.).
21. Davis R. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. J. Neurosurg. 1994;80(3):415–421.
22. Lewis P., Weir B., Broad R. et al. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy. J. Neurosurg. 1987;67(1):49–53.
23. Bruggemann G., Koehler C. O., Koch E. M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. Klin Wochenschr. 1990;19:116–120.
24. Freynhagen R., Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. Curr. Pain Headache Rep. 2009;13(3):185–190.
25. Mall J., Kaiser J., Heithoff K. Computed Tomography of the Spine and Spinal Cord. Eds. T. Newton, D. Potts. San Anselmo, 1983:187–204.
26. Dordain G., Aumaitre O., Eschaliere A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. Acta Neurol Belg. 1984;84:5–11.
27. Franca D. S., Souza A. L., Almeida K. R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur. J. Pharmacol. 2001;421:157–64.
28. Fu Q.-G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. Neurosci Lett. 1988;95:192–197.
29. Jurna I., Carlsson K. H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. Klin Wochenschr. 1990;68:129–135.
30. Lettko M. Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with NSAID diclofenac. In: B-Vitamins in Pain. Eds. H. U. Gerbershagen, M. Zimmermann. Frankfurt, PMI Verlag, 1988:50–54.
31. Prodan A. I., Gruntovskii G. Kh., Volkov E. B. et al. Prichiny neudach khirurgicheskogo lecheniia poiasnichnogo osteokhondroza i analiz rezultatov povtornykh operatsii. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. 1987;8:39–44. (In Russ.).
32. Samatokin B. A., Verkhovskii A. I. Posleoperatsionnye retsidivy nevrologicheskikh sindromov poyasnichnogo osteokhondroza i ikh khirurgicheskoe lechenie. Voprosy neirokhirurgii. 1993;6:30–34. (In Russ.).
33. Dowd G., Rusich G., Conolly E. Herniated lumbar disc evaluation and management. Neurosurg. Quart. 1998;8(2):140–160.



© СС Коллектив авторов, 2019

УДК 615.272.4.036.8

DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85

В. Г. Шевко<sup>1</sup>, М. А. Галас<sup>1</sup>, Т. Л. Галанкин<sup>1\*</sup>, А. С. Колбин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Поступила в редакцию 17.06.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

**Введение.** Гиполипидемическая терапия в настоящее время является важнейшей стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается многочисленными исследованиями. Однако часто исследователи руководствуются анализом суррогатных конечных точек, что в настоящее время стало не только общепринятой практикой, но и актуальной проблемой. Выбор таких точек не лишен предвзятости со стороны исследователя и может привести к ложной оценке эффективности лекарственного препарата.

**Цель** — оценить значение гиполипидемической терапии статинами в отношении летальности.

**Методы и материалы.** Был выполнен анализ проспективных контролируемых исследований с выборкой от 2000 пациентов, в которых производилась оценка летальности в течение 2 и более лет терапии статинами, а также систематических обзоров литературы с метаанализом показателей летальности. Поиск осуществлялся на сайтах российских научных электронных библиотек eLibrary и «КиберЛенинка», англоязычных работ — на сайте PubMed.

**Результаты.** Увеличение выживаемости при терапии статинами в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 2 % в 5-летней перспективе и вовсе не обнаруживается при 10-летней профилактике. Среднее увеличение продолжительности жизни при этом составляет всего 4,1 дня. Ни в одном исследовании не было продемонстрировано статистически значимого увеличения выживаемости при терапии статинами в отношении первичной профилактики.

**Выводы.** Эффективность статинов в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оцененная по результатам суррогатных конечных точек, может быть значительно преувеличена. Предвзятый подход к выбору суррогатных конечных точек может привести к некорректности полученных результатов. Аналогичным образом могут быть предвзяты обнадеживающие результаты статинов в профилактике сердечно-сосудистой смертности, когда влияние статинов на другие причины смерти выносятся за скобки. Летальность и выживаемость является универсальным обобщающим показателем, характеризующим как эффективность, так и безопасность лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** летальность, выживаемость, статины, профилактика, твердые и суррогатные точки

**Для цитирования:** Шевко В. Г., Галас М. А., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Оценка эффективности гиполипидемических средств. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(3):78–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85.

**Автор для связи:** Тимофей Леонидович Галанкин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: galankint@gmail.ru.

Valeria G. Shevko<sup>1</sup>, Maria A. Galas<sup>1</sup>, Timofey L. Galankin<sup>1\*</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING AGENTS

Received 17.06.19; accepted 28.10.19

### Summary

**Introduction.** Nowadays, lipid-lowering therapy is considered an essential strategy for primary and secondary prevention of cardiovascular outcomes, which is confirmed by numerous studies. Nevertheless, researches are often guided by analysis of surrogate endpoints, which becomes not just everyday practice, but also an actual problem. Surrogate endpoints are well-known sources of bias that can distort the risk-benefit analysis.

The **objective** of the study was to assess the significance of lipid-lowering therapy with statins in relation to mortality.

**Methods and materials.** The analysis of prospective controlled trials was carried out with a sample of 2000 patients and more, in which mortality rate was assessed for 2 or more years of statin therapy, as well as systematic literature reviews with a meta-analysis of mortality rates. The search was carried out on websites of the Russian scientific electronic libraries eLibrary and cyberleninka, English-language works — on the PubMed website.

**Results.** An increase in survival during treatment with statins in case of secondary prevention of cardiovascular diseases reached about 2 % after five years' treatment and was absent after ten years' treatment. The average increase in life expectancy was only 4.1 days. Primary prevention with statins has not been shown to increase survival significantly.

**Conclusion.** Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins as a part of secondary prevention of cardiovascular outcomes assessed by surrogate endpoints could be greatly exaggerated. A biased approach to selecting surrogate endpoints can lead to incorrect results. Similarly, the encouraging results of therapy with statins in the prevention of cardiovascular mortality may be biased when the effect of statins on other causes of death is not considered. Mortality refers to a universal endpoint that characterizes both the effectiveness and safety of a drug.

**Keywords:** mortality, survival, statins, prevention, surrogate endpoints

**For citation:** Shevko V. G., Galas M. A., Galankin T. L., Kolbin A. S. Evaluation of the effectiveness of lipid-lowering agents. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):78–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85.

\* **Corresponding author:** Timofey L. Galankin, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: galankint@gmail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Оценка эффективности медицинских технологий является комплексной задачей. Абсолютное большинство клинических исследований до сих пор преследует своей целью оценку лишь одного желательного эффекта, выбор которого базируется исходя из априорных представлений о механизмах действия фармакологической субстанции. Однако такой подход следует признать изначально предвзятым, так как большинство фармакологически активных веществ обладают спектром разнообразных эффектов, которые зачастую могут нивелировать положительные стороны от применения вещества в качестве лекарства. Следует помнить, что в настоящий момент принципы доказательной медицины и качественной клинической практики требуют оценки баланса как преимуществ, так и рисков применения лекарственных средств (ЛС).

Еще одним фундаментальным принципом доказательности является непосредственная оценка влияния медицинской технологии на «твердые» конечные точки, такие как смертность, летальность, продолжительность жизни пациентов, инвалидность, улучшение профиля безопасности, повышение качества жизни. Оценка «твердых» конечных точек при хронических патологиях требует выполнения крайне дорогостоящих контролируемых проспективных исследований, которые могут длиться от 2, 5, 10 и более лет, с выборками, превышающими 1000 или 10 000 пациентов.

К сожалению, гиполипидемические средства до сих пор относятся к той группе ЛС, об эффективности которых судят преимущественно по их способности оказывать воздействие на лабораторные показатели. Само по себе снижение уровня холестерина является лишь «суррогатной» точкой, которая может не коррелировать с общей продолжительностью жизни.

Часто демонстрируемая в исследованиях эффективность статинов в отношении отдельных сердечно-сосудистых событий или комбинированных

точек почти никогда не сопровождается одновременной оценкой комбинированных точек безопасности, а потому является предвзятой.

Даже оценка такой «твердой» точки, как летальность от сердечно-сосудистых причин, является предвзятой, так как ЛС может вызывать перераспределение причин смерти, не снижая при этом общую летальность. Учитывая высокую токсичность статинов (в частности, гепатотоксичность), такой сценарий может быть вполне вероятным.

Летальность является универсальным показателем, являющимся одновременно точкой и эффективностью (наступление события), и безопасностью (профилактика события). Более того, это именно та «твердая» точка оценки эффективности терапии, в которой, в конечном итоге, и заинтересован пациент. Летальность является комбинированной точкой, так как включает в себя все причины, приведшие к событию.

В данном систематическом обзоре выполнен анализ крупных проспективных контролируемых исследований с выборкой от 2000 пациентов, в которых оценивали общую летальность в течение 2 и более лет терапии статинами. Дополнительно выполнен обзор метаанализов летальности при лечении статинами.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был выполнен поиск опубликованных русскоязычных работ на сайтах российских научных электронных библиотек eLibrary ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) и «КиберЛенинка» ([www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)), англоязычных работ на сайте PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Использованы следующие ключевые слова: «статины и (летальность или выживаемость)», «statins and (mortality or survival)». Критерии отбора: проспективные контролируемые исследования с выборкой от 2000 пациентов, в которых оценивали общую летальность в течение 2 и более лет терапии статинами, или систематические обзоры литературы с метаанализом показателей летальности (табл. 1).

Таблица 1

## Результаты поиска литературы

Table 1

## Results of literature search

Источник	Найдено по ключевым словам (02.03.2019 г.)	Отобрано по названиям и абстрактам	Отобрано по полному тексту	
			оригинальные исследования	метаанализы
eLibrary	Статины и летальность: 98; статины и выживаемость: 11	7	0	0
«КиберЛенинка»	Статины и летальность: 3239; статины и выживаемость: 1032	2	0	0
PubMed	statins and (mortality or survival): 8408	20	Вторичная профилактика: 5. Первичная профилактика: 7	5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных проспективных исследований статинов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показаны на рис. 1. Статистически и клинически значимый эффект статинов в увеличении выживаемости (снижении летальности) наблюдается в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) из 5.

Разница выживаемости рассчитана по формуле:  $Dt/Nt - Dp/Np$ , где  $Dt$  и  $Dp$  – число смертей в группах терапии и плацебо соответственно;  $Nt$  и  $Np$  – число субъектов в группах терапии и плацебо соответственно. Дополнительный риск смерти рассчитан по формуле:  $1 - (Dt/Nt)/(Dp/Np)$ . Отрезками приведены 95 %-е доверительные интервалы (ДИ) для полученных оценок.

Результаты крупных проспективных исследований статинов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний приведены на рис. 2. Статистически значимое увеличение выживаемости (снижение летальности) достигнуто в 3 РКИ: MEGA, JUPITER и WOSCOPS. В остальных РКИ значимого влияния на выживаемость субъектов статины не оказали, в РКИ AFCAPS летальность была выше в группе статинов, а не в группе сравнения.

Разница выживаемости рассчитана по формуле:  $Dt/Nt - Dp/Np$ , где  $Dt$  и  $Dp$  – число смертей в группах терапии и плацебо соответственно, а  $Nt$  и  $Np$  – число субъектов в группах терапии и плацебо соответственно. Дополнительный риск смерти рассчитан по формуле:  $1 - (Dt/Nt)/(Dp/Np)$ . Отрезками приведены 95 %-е доверительные интервалы для полученных оценок.

Табл. 2 содержит результаты метаанализов летальности при терапии статинами.

Табл. 3 содержит результаты метаанализа продолжительности жизни при терапии статинами.

«Летальность» имеет ряд преимуществ перед другими конечными точками. Данные о летальности достаточно легко собирать, их не надо градировать по степени тяжести, отсутствует вероятность

предвзятости в отношении правильно поставленного диагноза, нет необходимости классифицировать нестандартные исходы. Летальность является сбалансированным показателем как риска, так и пользы от назначенной терапии, тогда как большинство других конечных точек могут быть смещены в сторону более полной оценки пользы и менее подробной оценки рисков, как правило, множественных и хуже поддающихся учету.

Летальность не имеет большого значения при лечении популяций пациентов с изначально низкой вероятностью смерти, но в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний принятие врачебных решений обязано исходить из оценок этого показателя. В отсутствие исследований, доказывающих способность лекарства снижать летальность, профилактировать сердечно-сосудистые заболевания не рекомендуется [7]. При наличии подобных исследований подходить к профилактике следует выборочно и осторожно [7].

Избыточный холестерин, как значимый фактор сердечно-сосудистых заболеваний, был идентифицирован впервые по результатам крупного международного исследования The Seven Countries Study в 1984 г. [8]. Это научное открытие было выполнено после того, как стало ясно, что образование атером относится к мультифакториальным процессам, и были определены такие общепризнанные в настоящий момент факторы в их образовании, как курение, высокое артериальное давление, диабет, неправильная диета и психосоциальные аспекты [9]. Убедительно доказано, что контроль над всеми этими факторами существенно продлевает жизнь. Например, отказ от курения способен увеличить продолжительность жизни на 6–10 лет (в зависимости от возраста начала абстиненции) [10]. Такой же эффективности ожидали и от гиполипидемической терапии, однако прошло еще 10 лет, прежде чем были разработаны относительно малотоксичные статины.

Успех терапии статинами при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

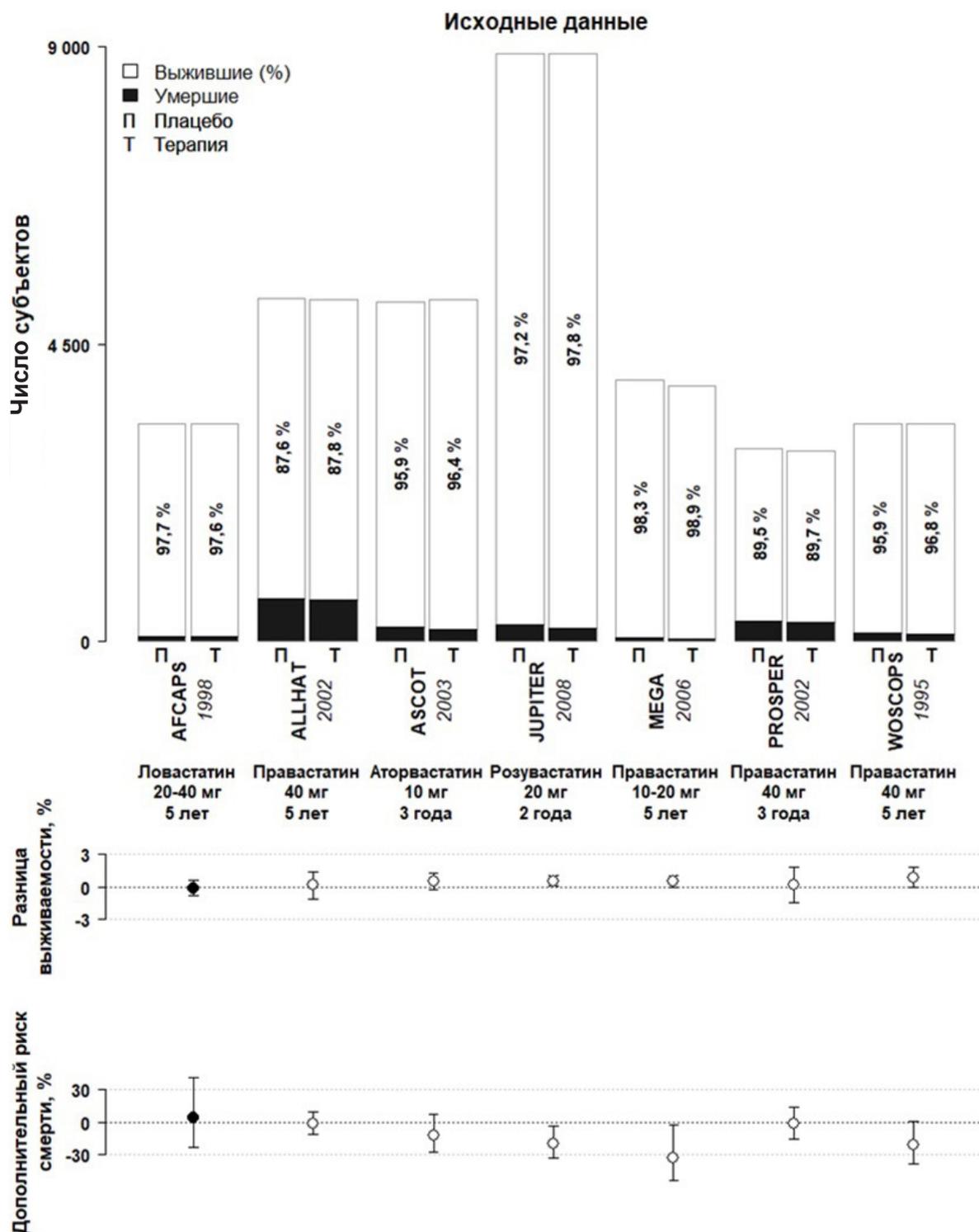


Рис. 1. Результаты общей выживаемости пациентов при вторичной профилактике статинами в крупных (выборка более 2000 пациентов) проспективных исследованиях с длительностью наблюдения более 2 лет  
 Fig. 1. Results of overall survival of patients with secondary statin prophylaxis in large (sample of more than 2000 patients) prospective studies with a follow-up period of more than 2 years

в РКИ Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [11] в 1994 г. привел к их взрывной популярности. Статины стали вводить в стандарты не только вторичной, но и первичной профилактики при гиперлипидемии [12], предполагая линейную связь между снижением уровня холестерина и риском сердечно-сосудистых событий. Однако

в эпидемиологических исследованиях подобной линейности продемонстрировано не было [13], а результаты более поздних РКИ не позволили поставить статины в ряд столь же эффективных профилактических факторов, как отказ от курения.

Метаанализ 2015 г. продемонстрировал способность статинов увеличивать продолжительность

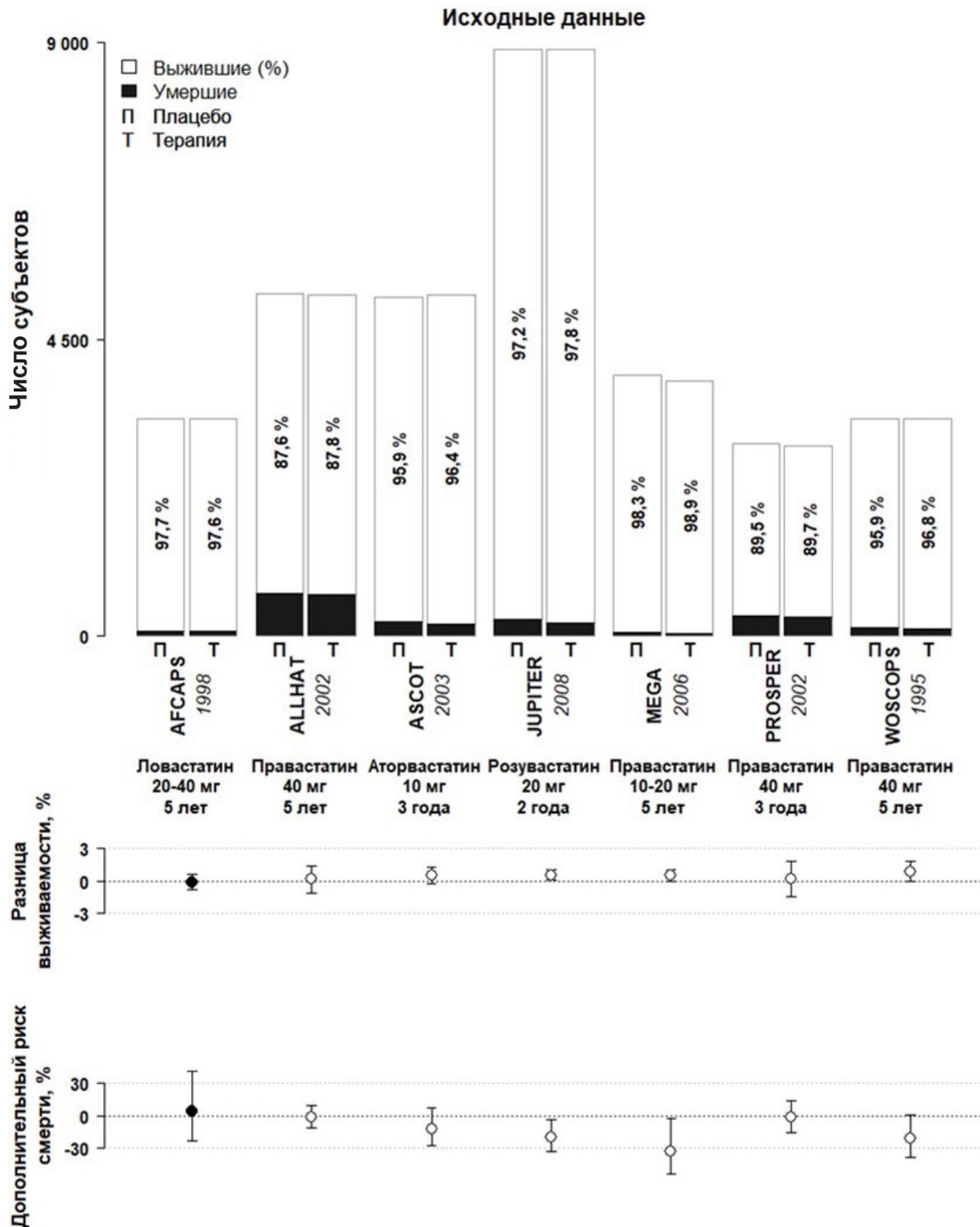


Рис. 2. Результаты общей выживаемости пациентов при первичной профилактике статинами в крупных (выборка более 2000 пациентов) проспективных исследованиях с длительностью наблюдения более 2 лет  
 Fig. 2. Results of the overall survival of patients with primary statin prophylaxis in large (sample of more than 2000 patients) prospective studies with a follow-up period of more than 2 years

жизни лишь на 3,2 дня при первичной профилактике и на 4,1 дня при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Отношение шансов летальности в группе терапии в этом метаанализе составило 0,89 (95% ДИ: 0,84–0,93), что практически не отличалось от отношения рисков, полученных в других метаанализах. На наш взгляд,

результаты данного метаанализа имеют наибольшее значение для практикующих клиницистов.

Крупные РКИ вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1) показывают убедительный статистически значимый эффект статинов. Уже упомянутое РКИ 4S [11] стало первым исследованием, продемонстрировавшим 29%-е

Таблица 2

## Влияние статинов на летальность по данным метаанализов

Table 2

## Effects of statins on overall mortality according to the meta-analyses

Авторы	Вид профилактики	Число РКИ	Объединенный размер выборки	Размер выборок отдельных РКИ		Отношение рисков летальности «статины/плацебо» (95 % ДИ)
				минимальный	максимальный	
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2010) [1]	Вторичная	26	169 138	1255	20 536	0,90 (0,87 – 0,93)
К. К. Ray et al. (2010) [2]	Первичная	11	65 229	568	17 802	0,91 (0,83 – 1,01)
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012) [3, 4]		5	3726	341	1481	0,91 (0,85 – 0,97)
F. Taylor et al. (2013) [5]		13	48 060	182	17 802	0,86 (0,79 – 0,94)

Таблица 3

## Влияние статинов на продолжительность жизни по данным метаанализов

Table 3

## Effects of statins on life expectancy according to the meta-analyses

Авторы	Вид профилактики	Число РКИ	Объединенный размер выборки	Размер выборок отдельных РКИ		Медианное увеличение продолжительности жизни (минимум, максимум), дни
				минимальный	максимальный	
M. L. Kristensen et al. (2015) [6]	Вторичная	5	27 371	4271	9014	4,1 (10 – 27) дней
	Первичная	6	64 764	2838	19342	3,2 (5 – 19) дней

снижение летальности после 5 лет терапии Симва-статином в скандинавской популяции со средним уровнем холестерина 7,5 ммоль/л. Но следует сразу обратить внимание, что 29 %-е снижение летальности в данном исследовании эквивалентно увеличению выживаемости на 3,3 %. В исследовании 4S зафиксировано 182 смерти среди 2221 пациента в группе терапии и 256 смертей среди 2223 пациентов в группе плацебо. Снижение летальности определяется по формуле:  $100\% (1 - (182/2221)/(256/2223)) = 29\%$ , а увеличение выживаемости – по формуле:  $100\% (182/2221 - 256/2223) = 3,3\%$ . Вполне естественно, что, с точки зрения маркетинга компании, более выгодно продвигать цифру 29 %, которая в отрыве от показателя выживаемости может ввести в заблуждение как пациентов, так и клиницистов.

Аналогичный результат был получен позже в исследовании Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) [15]. Высокая эффективность статинов в 4S и LIPID, скорее всего, объясняется тем, что исследования были выполнены на статин-наивных пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Уже после LIPID найти пациента, не получающего терапию статинами, стало невозможно.

Увеличение выживаемости в РКИ Cholesterol and Recurrent Events study (CARE) [16] и Aggressive

Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) [17] не достигло статистической значимости (95 % ДИ пересекают нулевую отметку). Но в совокупности объединенные исследования показывают, что в популяциях с 5-летней выживаемостью на уровне 85 – 90 % статины позволяют дополнительно увеличить выживаемость на ~2 %. Исследование Heart Protection Study (HPS) [18] является самым крупным среди приведенных РКИ и демонстрирует такие же дополнительные 2 % к выживаемости после 5 лет терапии.

Немаловажный факт заключается в том, что РКИ HPS было продолжено, и результаты, оцененные совокупно через 11 лет терапии, не выявили влияния статинов на общую летальность в длительной перспективе: в группе, пролеченной статинами, умерли 1962 (22,1 %) пациента, в группе контроля – 1949 (22,5 %) пациентов; отношение рисков – 0,98 (95 % ДИ 0,92 – 1,04) [19]. Таким образом, о 2 % увеличении выживаемости можно говорить только в краткосрочной перспективе.

Данные крупных исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2) демонстрируют неубедительные свидетельства эффективности статинов. Например, РКИ ALL-HAT выполнено на популяции субъектов с 88 %-й 5-летней выживаемостью [20]. Таким

образом, в этом исследовании умерли 12 из 100 исследуемых. На фоне такой летальности положительный эффект лечения должен был быть явным, но он составил всего 0,15 %, что ни клинически, ни статистически не значимо. В РКИ МЕГА [21] снижение летальности при использовании статинов формально превысило 30 %, более того, этот эффект оказался статистически значимым. Но общая выживаемость в этом РКИ была 98 %, а потому дополнительная выживаемость составила всего лишь 0,55 %. Действительно, в РКИ МЕГА в группе терапии умерли 43 пациента, а в группе плацебо – 66 человек. Делать выводы о преимуществе статинов на такой выборке невозможно. Следует еще отметить, что РКИ МЕГА выполнено в Японии, и его может быть сложно экстраполировать на другие страны [21]. Исследования JUPITER [22] и WOSCOPS [23] продемонстрировали формально статистически значимые снижения летальности ( $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно). Но оба эти исследования не относятся в строгом понимании к первичной профилактике, так как в исследуемых популяциях были пациенты либо с имеющейся сердечно-сосудистой патологией, либо с ее предвестниками.

## ВЫВОДЫ

1. Крупные РКИ и метаанализы демонстрируют статистически значимое, воспроизводимое увеличение выживаемости пациентов при вторичной профилактике. Однако это увеличение выживаемости составляет порядка 2 % в 5-летней перспективе и не обнаруживается у пациентов при более длительной 10-летней профилактике.

2. Среднее увеличение жизни при этом оценивается в 4,1 дня (от 10 до 27 дней в отдельных РКИ).

3. Таким образом, статины могут быть примером группы ЛС, статистическая значимость эффективности которых входит в противоречие с клиническим значением этого эффекта, учитывая примеры действительно значимых профилактических интервенций, таких как отказ от курения, увеличивающих продолжительность жизни на годы.

4. Эффективность статинов при первичной профилактике следует признать недоказанной, и рекомендации по ее выполнению следует пересмотреть.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях

их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1670–1681.

2. Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1024–1031.

3. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 581–590.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1397–1405.

5. Taylor F., Huffman M. D., Macedo A. F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 1. – P. CD004816.

6. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007118.

7. Ray W. A. Observational studies of drugs and mortality // *NEJM*. – 2005. – Vol. 353. – P. 2319–2321.

8. Keys A., Menotti A., Aravanis C. et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years // *Prev. Med.* – 1984. – Vol. 13. – P. 141–154.

9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

10. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V. et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States // *NEJM*. – 2013. – Vol. 368. – P. 341–350.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

12. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2889–2934.

13. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D. et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 1490–1500.

14. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007118.

15. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *NEJM*. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.

16. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *NEJM*. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.

17. Koren M. J., Hunninghake D. B. *ALLIANCE Investigators*. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1772–1779.

18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.

19. Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K. et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 2013–2020.

20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.

21. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1155–1163.

22. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *NEJM*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.

23. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *NEJM*. – 1995. – Vol. 333. – P. 1301–1307.

## REFERENCES

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.

2. Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S., Sever P., Jukema J. W., Ford I. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–1031.

3. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E. H. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.

5. Taylor F., Huffman M. D., Macedo A. F., Moore T. H., Burke M., Davey Smith G. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

6. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5:e007118.

7. Ray W. A. Observational studies of drugs and mortality. *NEJM*. 2005;353:2319–2321.

8. Keys A., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Djordjevic B. S., Buzina R. et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141–154.

9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.

10. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V., Rostron B., Thun M., Anderson R. N. et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *NEJM*. 2013;368:341–350.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.

12. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H., Bairey Merz C. N., Blum C. B., Eckel R. H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.

13. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D., Kuller L., Lee D.-J., Sherwin R. et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490–1500.

14. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5:e007118.

15. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *NEJM*. 1998;339:1349–1357.

16. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., Rouleau J. L., Rutherford J. D., Cole T. G. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *NEJM*. 1996;335:1001–1009.

17. Koren M. J., Hunninghake D. B., *ALLIANCE Investigators*. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1772–1779.

18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.

19. Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K., Parish S., Armitage J., Peto R. et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013–2020.

20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2998–3007.

21. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., Kitabatake A., Goto Y., Toyota T. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155–1163.

22. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H., Genest J., Gotto A. M., Kastelein J. J. P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM*. 2008;359:2195–2207.

23. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., Isles C. G., Lormer A. R., Macfarlane P. W. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM*. 1995; 333:1301–1307.



© СС Коллектив авторов, 2019  
УДК 616.711:616.74-007.23  
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93

**А. В. Гавриченко<sup>1, 2\*</sup>, А. И. Куляхтин<sup>1</sup>, А. А. Яковлев<sup>1, 3</sup>, М. Г. Соколова<sup>3</sup>,  
А. Г. Смочилин<sup>1</sup>, В. С. Федорова<sup>4</sup>, Р. А. Гапешин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## БУЛЬБОСПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (БОЛЕЗНЬ КЕННЕДИ): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Поступила в редакцию 28.05.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

X-сцепленная бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди — редкое наследственное нейродегенеративное заболевание нижних мотонейронов, в основе которого лежит генетический дефект первого экзона гена андрогенного рецептора (AR), характеризующийся патологическим увеличением CAG-повторов. Приведено описание клинического случая пациента, заболевание которого проявлялось слабостью мышц нижних конечностей, снижением дистанции ходьбы до 400 — 500 м, нарушением координации и умеренным полиневритическим синдромом. На основании жалоб, неврологического осмотра и семейного анамнеза пациенту было выполнено генетическое исследование, подтвердившее предположенный диагноз, с последующим проведением курсов нейрометаболической терапии, витаминотерапии, лечебной физкультуры, физиотерапии и иглорефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде расширения двигательного режима и снижения интенсивности симптоматики. Также в статье освещены особенности патогенеза и перспектив патогенетического лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** спинальная амиотрофия взрослых, болезнь Кеннеди, бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди, болезни экспансии тринуклеотидных повторов, синдром патологической мышечной утомляемости

**Для цитирования:** Гавриченко А. В., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Соколова М. Г., Смочилин А. Г., Федорова В. С., Гапешин Р. А. Бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди): описание клинического случая. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2019;26(3):86 — 93. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93.

\* **Автор для связи:** Артур Владимирович Гавриченко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

**Arthur V. Gavrichenko<sup>1, 2\*</sup>, Alexei I. Kulyakhtin<sup>1</sup>, Alexei A. Yakovlev<sup>1, 3</sup>, Mariia G. Sokolova<sup>3</sup>,  
Andrei G. Smochilin<sup>1</sup>, Veronika S. Fedorova<sup>4</sup>, Roman A. Gapeshin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov Institution of Physiology, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

## SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY (KENNEDY'S DISEASE): CASE DESCRIPTION

Received 28.05.19; accepted 28.10.19

### Summary

Kennedy's X-linked spinal and bulbar muscular atrophy is a rare hereditary lower motoneuron neurodegenerative disease, which is based on the genetic defect of the androgen receptor's first exon (AR), characterized by an abnormal increase of CAG-repeats. This

article describes a clinical case of a patient with complaints about low limb weakness, walking distance shortening to 400–500 meters, coordination disturbances, and moderate polyneuropathy. According to complaints, neurological examination and patient's family history, a genetic study was performed confirming the proposed diagnosis. Following neurometabolic, vitamin, physical therapy, physiotherapy and acupuncture were performed and the patient's physical activity increasing and intensity of symptoms reduction was achieved. The article also highlights the features of pathogenesis and the prospects for pathogenetic treatment of this disease.

**Keywords:** adult spinal amyotrophy, Kennedy's disease, spinal and bulbar muscular atrophy, trinucleotide repeat expansion diseases, syndrome of pathological muscle fatigue

**For citation:** Gavrichenko A. V., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Sokolova M. G., Smochilin A. G., Fedorova V. S., Gapeshin R. A. Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): case description. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):86–93. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93.

\* **Corresponding author:** Arthur V. Gavrichenko, FSBEI HE I. P. Pavlov SpbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: arthyrgavrichenko@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кеннеди (бульбоспинальная мышечная атрофия Кеннеди) — это редкое наследственное нейродегенеративное заболевание нижних мотонейронов, характеризующееся мышечной атрофией, преимущественно проксимальных отделов конечностей, развитием бульбарного синдрома, выраженными фасцикуляциями и эндокринными нарушениями, такими как гинекомастия, тестикулярная атрофия, бесплодие, частичная нечувствительность к андрогенам и сахарный диабет [1, 2].

В основе данного заболевания лежит генетический дефект первого экзона гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в проксимальном отделе длинного плеча X-хромосомы (Xq11-12). Дефект характеризуется патологическим увеличением повторов тринуклеотидов CAG (цитозин-аденин-гуанин). У здоровых людей число CAG-повторов колеблется от 9 до 36, при болезни Кеннеди это число выше — от 38 до 62. Полиглутаматный домен в белке обуславливает дефект андрогенного рецептора, ответственного за развитие симптомов заболевания [3].

Свое название болезнь получила благодаря работе W. R. Kennedy et al. [1], наблюдавших 11 больных из двух неродственных семей и отметивших рецессивный тип наследования этого заболевания. В 1982 г. A. E. Harding et al. [4] классифицировали болезнь Кеннеди как X-сцепленную бульбоспинальную невропатию, для которой характерна сенсорная невропатия в дополнение к дисфункции двигательных нейронов.

В 1991 г. La Spada et al. [3] определили причинный генетический дефект, которым стала экспансия CAG-повторов в первом экзоне гена AR.

Болезнь Кеннеди (БК) относится к широкой группе нейродегенеративных расстройств, называемых болезнями экспансии тринуклеотидных повторов, с патогенным порогом повторов приблизительно от 35 до 40 повторов [5, 6]. Предположительная распространенность составляет около 1 на 40 000 населения [7]. Возраст начала заболевания варьирует от 18 до 64 лет, но основную массу составляют лица, достигшие 4-го или 5-го десятка жизни [8].

В исключительных случаях заболевание может наблюдаться и у женщин, но без клинических проявлений и в то же время с регистрацией отклоне-

ний электрофизиологических или лабораторных показателей [9].

Как и при других болезнях экспансии тринуклеотидных повторов, возраст начала заболевания обратно пропорционален числу CAG-повторов. Данное наблюдение называют феноменом антиципации [10].

Взаимосвязь между возрастом начала мышечной слабости конечностей и длиной экспансированных CAG-повторов была продемонстрирована во многих работах [3, 11–17]. Тем не менее некоторые исследования, посвященные БК, указывают на отсутствие значимой корреляции между прогрессированием симптомов и числом CAG-повторов [18, 19]. Поскольку большинство исследований, выполненных к настоящему времени, содержали малые размеры выборки пациентов, вопрос влияния длины CAG-повторов на клиническое течение БК остается спорным. При других заболеваниях, характеризующихся экспансией CAG-повторов, таких как болезнь Гентингтона, спиноцереbellарная атаксия 3-го типа (SCA3) и дентатурально-паллидуизийская атрофия (DRPLA), тяжесть клинических, морфологических и МР-признаков заболевания, как правило, коррелирует с длиной CAG-повторов [20–23].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент О., 54 лет, считает себя больным с 2013 г., когда внезапно после физической нагрузки и психоэмоционального перенапряжения возникла тяжесть и слабость в нижних конечностях, сопровождавшаяся судорогами. Амбулаторно проходил курс массажа, после которого наблюдался непродолжительный положительный эффект в виде снижения скованности в нижних конечностях. В течение последующих 1,5 года за медицинской помощью не обращался. В феврале 2016 г. произошел повторный эпизод слабости в ногах, сопровождавшийся снижением дистанции ходьбы до 1000 м, после которого пациент обратился за помощью к неврологу по месту жительства и прошел курс консервативной терапии, но без значимого эффекта.

Из анамнеза известно, что у родного брата пациента была выявлена БК, проявления которой начались в возрасте 48 лет в виде слабости в ногах (проживает в Германии, связь утеряна) (рис. 1).

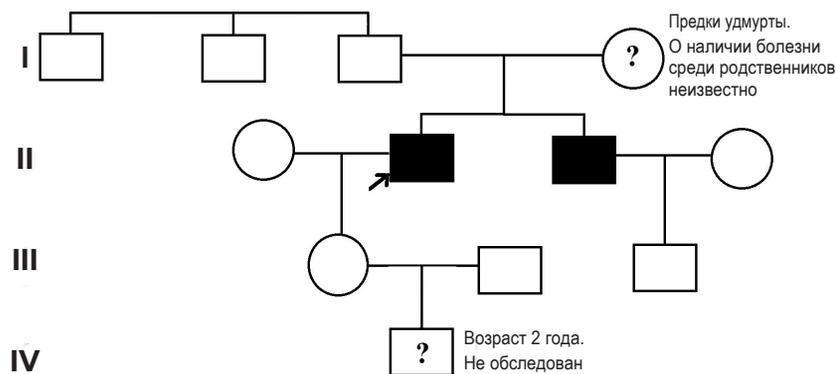


Рис. 1. Генеологическое древо пациента: белые символы — здоровые лица, черные — больные. Стрелкой указан пробанд

Fig. 1. Patient's family tree: white symbols — healthy persons, black symbols — sick persons. The arrow indicates proband

В связи с этим на амбулаторном этапе диагностики пациент был направлен неврологом на проведение молекулярно-генетического анализа на предмет выявления числа повторов в гене андрогенного рецептора, выполненное в независимой лаборатории, в результате которого была выявлена экспансия CAG-повторов ( $n = 46$ ) в первом экзоне гена AR. Тогда же было выполнено электронейромиографическое исследование, при котором выявлены признаки выраженного поражения передних рогов спинного мозга на поясничном и шейном уровнях, а также поражения мотонейронов на бульбарном уровне с нейрогенными изменениями в проксимальных и дистальных мышцах конечностей, мышце языка с умеренным снижением амплитуды вызванной активности только дистальных мышц нижних конечностей, наличием денервационной активности в мышцах ног и правой кисти, умеренное поражение сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу аксонального характера.

В декабре 2016 г. пациент был планово госпитализирован в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии с жалобами на слабость в нижних конечностях, снижение дистанции

ходьбы до 400–500 м, нарушение координации, умеренное снижение чувствительности в стопах и голени. На догоспитальном этапе была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника от 19.01.2016 г. — вентральная клиновидная деформация тела L1 (последствия компрессионного перелома), задняя правосторонняя срединно-парамедианная грыжа диска L5-S1 размером до 7 мм с прилеганием к корешкам L5, S1 справа. Вторичный стеноз позвоночного канала на уровне L5-S1.

МРТ шейного отдела позвоночника от 03.02.2016 г. — правосторонняя медианно-парамедианная грыжа диска C5-6 до 0,4 см с касанием корешка C6.

На момент поступления в неврологическом статусе: сознание ясное, психотические нарушения не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения не выявлены. *Черепная иннервация*: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра,  $D = S$ . Реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Диплопия при взгляде прямо и в крайних отведениях. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Гипестезия на лице справа — последствия тупой травмы мягких тканей лица. Слабость нижней порции мимических мышц слева. Фасцикуляции мимических мышц и мышц языка. Роговичный рефлекс средней живости,  $D = S$ . Жевательная мускулатура сохранна,  $D = S$ . Надбровный рефлекс средней живости,  $D = S$ , подбородочный рефлекс средней живости,  $D = S$ . Слух не изменен. Мягкое нёбо подвижно. *Uvula* по средней линии; глоточный рефлекс средней живости. Умеренная дизартрия. Дисфагии, дисфонии нет. Умеренная атрофия языка. Отмечаются вдавления от зубов на языке с двух сторон (рис. 2).

Рефлексы орального автоматизма отсутствуют (рис. 3).

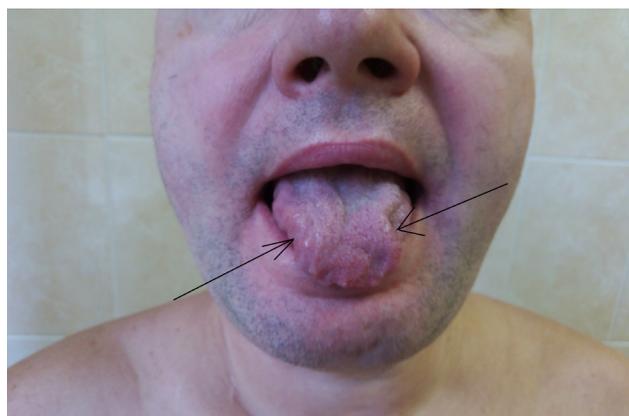


Рис. 2. Атрофия языка  
Fig. 2. Tongue atrophy

**Двигательная система:** сила мышц верхних и нижних конечностей в покое – 5 баллов. После физической нагрузки (ходьба на 40 м) отмечается слабость в проксимальных отделах нижних конечностей до 4 баллов. Глубокие рефлексы: с верхних конечностей – карпорадиальные, бицепс- и трицепс-рефлексы D=S, снижены; с нижних конечностей – коленные и ахилловы D=S, снижены. Патологических кистевых и стопных знаков не выявлено. Тонус мышц конечностей снижен, D=S. Экстрапирамидная система: легкий постуральный тремор пальцев рук.

**Чувствительность:** полиневритический синдром по типу гиперестезии в нижних конечностях с уровня голеностопных суставов.

**Координация:** пальценосовую пробу выполняет с интенцией, D=S, пяточно-коленную пробу – удовлетворительно, D=S. В позе Ромберга и усложненной позе Ромберга неустойчив с латерализацией вправо.

Менингеальные знаки не выявлены.

Выявленные синдромы:

- глазодвигательные нарушения (диплопия при взгляде прямо и в крайних отведениях);
- оролингвомандибулярные фасцикуляции;
- элементы бульбарного синдрома;
- нижний периферический проксимальный парапарез до 4 баллов;
- полиневритический синдром по типу гиперестезии в нижних конечностях;
- мышечно-тонический синдром шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника;
- нарушение статики и динамики в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

**Лабораторные результаты:** общий анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 859 (норма – 30–200) Ед/л. Остальные биохимические показатели без особенностей.

На момент выписки из стационара пациенту был выставлен диагноз: «X-сцепленная рецессивная бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)».



Рис. 3. Фото пациента

Fig. 3. Patient's photo

На отделении пациенту проводили курсы нейрометаболической терапии, витаминотерапии, лечебной физкультуры, физиотерапии и иглорефлексотерапии с положительным эффектом.

После выписки из стационара пациент был взят на динамическое наблюдение.

В декабре 2016 г. во время очередной госпитализации было выполнено повторное генетическое тестирование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Выявлено 40 CAG-повторов в первой аллели, 0 CAG-повторов во второй аллели гена AR (рис. 4).

Показатель	Норма	У больного
Определение экспансии при болезни Кеннеди (в гене AR)		
Число CAG-повторов в первой аллели гена AR	<34 CAG-повторов – норма; 35–37 CAG-повторов – умеренное увеличение; >38 CAG-повторов – выраженная экспансия	40 CAG-повторов
Число CAG-повторов во второй аллели гена AR	<34 CAG-повторов – норма; 35–37 CAG-повторов – умеренное увеличение; >38 CAG-повторов – выраженная экспансия	0 CAG-повторов

Рис. 4. Результаты генетического тестирования

Fig. 4. Genetic test result

В ноябре 2018 г. пациент отметил появление эпизодов слабости межреберных мышц.

При неврологическом осмотре в марте 2019 г. пациент отмечал отрицательную динамику в виде появления слабости в кистях рук.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Постановка диагноза X-сцепленной рецессивной бульбоспинальной мышечной атрофии часто отсрочена ввиду отсутствия настороженности специалистов в силу низкой частоты встречаемости заболевания. При этом, учитывая наличие характерных клинических особенностей заболевания и подтверждающего генетического тестирования, диагноз может быть поставлен еще на ранних этапах заболевания. В своем исследовании L. E. Rhodes et al. [8] показывают, что время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза составляет в среднем 5,5 года, а от первого медицинского осмотра до постановки диагноза — не менее 3 лет. В нашем случае диагноз был выставлен через 3,5 года от дебюта клинических проявлений и через год после первого обращения за медицинской помощью. Стоит отметить, что столь раннее выявление болезни Кеннеди у нашего пациента, помимо клинической картины, обусловлено тщательно собранным семейным анамнезом (брат пробанда страдает болезнью Кеннеди).

Зачастую пациентам с подобной клинической картиной ошибочно выставляется диагноз «Боковой амиотрофический склероз» (БАС). Дисфагия, дизартрия и прогрессирующая слабость часто сопутствуют БАС; тем не менее дифференциация между БАС и БК обычно проводится на основе анамнеза и неврологического осмотра. Для БАС характерны признаки поражения как верхнего, так и нижнего мотонейрона, и более быстрое прогрессирование заболевания, что не соответствовало течению и клинической картине нашего пациента, имевшего признаки поражения лишь нижнего мотонейрона, а также чувствительные и эндокринные нарушения.

Бульбарный синдром и слабость в конечностях могут быть неверно расценены как признаки миастенического синдрома, и, хотя клинические проявления обычно различаются, БК следует заподозрить у пациентов, которые предположительно болеют миастенией, но имеют отрицательные результаты тестирования на антитела к ацетилхолиновому рецептору (AChR) и отсутствие улучшения на фоне лечения холинэргическими и иммуноотропными препаратами (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, кортикостероиды, иммунодепрессанты). Однако несмотря на наличие у пациента О. элементов синдрома патологической мышечной утомляемости, диагноз «Миастения» был исключен ввиду отсутствия признаков миастенической реакции по результатам электронейро-

миографического исследования. Учитывая другие миопатические и невропатические особенности, ошибочные диагнозы у пациентов с БК включают в себя полимиозит, метаболическую миопатию и хроническую воспалительную полиневропатию.

### ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от других болезней экспансии три-нуклеотидных повторов, при которых функция неизмененного кодируемого белка может быть неизвестной, ген AR кодирует ядерный гормональный рецептор и находится в цитоплазме в неактивном состоянии в комплексе с белками теплового шока.

При связывании с его естественными лигандами, тестостероном и его более сильным производным дигидротестостероном происходит ряд процессов, в том числе посттрансляционная модификация AR, ядерная транслокация и связывание ДНК. Эти изменения, в конечном итоге, приводят к AR-опосредованной активации или репрессии таргетных генов, происходящих в сочетании с конформационными изменениями, вследствие которых происходит взаимодействие сорегуляторов — активационной функции-1 (AF-1) и активационной функции-2 (AF-2) [24].

Само заболевание, вероятно, является результатом токсического эффекта, потому как делеция гена AR у человека не приводит к дегенерации двигательных нейронов, а модель мышцы с экспансированным полиглутаминовым AR-белком точно отражает болезнь человека с более низкой специфичностью к двигательным нейронам и гендерной спецификой [25]. Тем не менее потеря нормальной функции AR также может играть роль в патогенезе, что подтверждается тем фактом, что у пациентов с БК часто проявляются легкие признаки частичной нечувствительности к андрогенам, такие как гинекомастия и снижение фертильности.

Патологическим признаком полиглутаминовых экспансий является наличие внутриядерных и цитоплазматических включений, которые связаны с различными факторами транскрипции — шаперонами и протеасомными компонентами [15]. Если человеческий AR широко экспрессирован, то ядерные включения патогенного белка AR обнаруживаются не только в головном и спинном мозге, но и в других тканях, таких как почка, скелетные мышцы, надпочечники и кожа мошонки. Хотя ядерные включения являются специфическими для заболевания гистопатологическими находками, они могут не быть патогенными как таковыми. Мономеры и растворимые олигомеры экспансированного белка могут представлять собой токсичные виды при полиглутаминовых заболеваниях, а внутриядерные включения, вероятно, представляют собой защитный ответ на аномальный полиглутаминовый белок [26, 27]. Хотя экспансия и может мешать нормальному функционированию белка, пока не ясно,

как это способствует патогенезу. Исследования показали, что нарушение регуляции транскрипции может лежать в основе молекулярного механизма нейрональной дисфункции в БК и других заболеваниях, связанных с полиглутамином [28, 29]. CREB-связывающий белок, ко-активатор транскрипции, который опосредует ядерный ответ ко множеству клеточных сигнальных каскадов, встраивается в ядерные включения, образованные полиглутамино-содержащими белками в культивируемых клетках трансгенных мышей и тканях пациентов с БК [28]. Митохондриальное нарушение и последующий окислительный стресс также были предложены в качестве причинного молекулярного события в БК [30]. Было выявлено, что патогенный белок AR репрессирует транскрипцию субъединиц пролифераторов пероксисом — гамма-коактиваторов с активированным рецептором (PGC-1) [30]. Кроме того, как в моделях мышей с дефектным AR, так и у пациентов с БК, нейрофиламенты и синаптофизин накапливаются в дистальном двигательном аксоне, что свидетельствует о нарушении ретроградного аксонального транспорта [31].

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В лабораторных исследованиях на мышцах с измененными патологическими генами было показано, что снижение уровня андрогенов путем кастрации трансгенных самцов предотвращает поражение мотонейронов. Известно, что вынужденная химическая или операционная кастрация больных бульбоспинальной амиотрофией с гормонзависимыми опухолями приводила к улучшению двигательного дефекта. Таким образом, блокада андрогенного рецептора при болезни Кеннеди может иметь определенное терапевтическое значение. Обсуждается использование препаратов из группы антиандрогенов и препаратов, регулирующих транскрипцию генов на различных участках белка, таких как Лейпролелин, Дутастерид, Флутамид, Рапамидин.

В настоящее время лечение пациентов с БК базируется на применении методов как медикаментозной терапии (антигипоксанта нейрометаболическая, препараты коэнзима Q, L-карнитина, витаминотерпия), так и немедикаментозных процедур (лечебная физкультура (ЛФК), массаж, физиотерапия и др.). В нашем случае пациенту проводились курсы лечебной физкультуры по методике «нейромышечная патология», включавшие в себя как групповые, так и индивидуальные занятия с инструктором ЛФК, курсы массажа, физиотерапии (амплипульстерапия на пояснично-крестцовый отдел позвоночника, электростимуляция стоп) и иглорефлексотерапии с положительным эффектом в виде расширения двигательного режима, уменьшения тремора рук и субъективного увеличения силы в конечностях.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kennedy W. R., Alter M., Sung J. H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait // *Neurology*. – 1968. – Vol. 18. – P. 671–680.
2. Sobue G., Hashizume Y., Mukai E. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study // *Brain*. – 1989. – Vol. 112. – P. 209–232.
3. La Spada A. R., Wilson E. M., Lubahn D. B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy // *Nature*. – 1991. – Vol. 352. – P. 77–79.
4. Harding A. E., Thomas P. K., Baraitser M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1982. – Vol. 45. – P. 1012–1019.
5. Atsuta N. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – P. 1446–1455.
6. Orr H. T., Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 30. – P. 575–621.
7. Grunseich C., Fischbeck K. H. Spinal and bulbar muscular atrophy // *Neurol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – P. 847–854.
8. Rhodes L. E., Freeman B. K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy // *Brain*. – 2009. – Vol. 132. – P. 3242–3251.
9. Fischbeck K. H. Developing treatment for spinal and bulbar muscular atrophy // *Prog. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 99. – P. 257–261.
10. Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 4. – P. 398–403.
11. Doyu M., Sobue G., Mukai E. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene // *Ann. Neurol.* – 1992. – Vol. 32. – P. 707–710.
12. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 2300–2302.
13. Shimada N., Sobue G., Doyu M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene // *Muscle Nerve*. – 1995. – Vol. 18. – P. 1378–1384.

14. Sinnreich M., Sorenson E. J., Klein C. J. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 31. – P. 378–382.
15. Li M., Miwa S., Kobayashi Y. et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol. 44. – P. 249–254.
16. Li M., Nakagomi Y., Kobayashi Y. et al. Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153. – P. 695–701.
17. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 659–670.
18. Lund A., Udd B., Juvonen V. et al. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 9. – P. 431–436.
19. Sperfeld A. D., Karitzky J., Brummer D. et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1921–1926.
20. Koide R., Ikeuchi T., Onodera O. et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluyisian atrophy (DRPLA) // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 6. – P. 9–13.
21. Furtado S., Suchowersky O., Rewcastle B. et al. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 132–136.
22. Penney J. B. Jr., Vonsattel J. P., MacDonald M. E. et al. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease // *Ann. Neurol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 689–692.
23. Abe Y., Tanaka F., Matsumoto M. et al. CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51. – P. 882–884.
24. Nedelsky N. B., Pennuto M., Smith R. B. et al. Native functions of the androgen receptor are essential to pathogenesis in a Drosophila model of spinobulbar muscular atrophy // *Neuron.* – 2010. – Vol. 67. – P. 936–952.
25. Katsuno M., Adachi H., Kume A. et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy // *Neuron.* – 2002. – Vol. 35. – P. 843–854.
26. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E. S. et al. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 805–810.
27. Miller J., Arrasate M., Brooks E. et al. Identifying polyglutamine protein species in situ that best predict neurodegeneration // *Nat. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 925–934.
28. McCampbell A., Taylor J. P., Taye A. A. et al. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2197–2202.
29. Minamiyama M., Katsuno M., Adachi H. et al. Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1183–1192.
30. Ranganathan S., Harmison G. G., Meyertholen K. et al. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 27–42.
31. Katsuno M., Adachi H., Minamiyama M. et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P. 12106–12117.

## REFERENCES

1. Kennedy W. R., Alter M., Sung J. H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology.* 1968;18:671–680.
2. Sobue G., Hashizume Y., Mukai E., Hirayama M., Mitsuma T., Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain.* 1989;112:209–232.
3. La Spada A. R., Wilson E. M., Lubahn D. B., Harding A. E., Fischbeck K. H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352:77–79.
4. Harding A. E., Thomas P. K., Baraitser M. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:1012–1019.
5. Atsuta N. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain.* 2006;129:1446–1455.
6. Orr H. T., Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007;30:575–621.
7. Grunseich C., Fischbeck K. H. Spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33:847–854.
8. Rhodes L. E., Freeman B. K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain.* 2009;132:3242–3251.
9. Fischbeck K. H. Developing treatment for spinal and bulbar muscular atrophy. *Prog Neurobiol.* 2012;99:257–261.
10. Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B., Telenius H., Theilmann J., Adam S. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4:398–403.
11. Doyu M., Sobue G., Mukai E., Kachi T., Yasuda T., Mitsuma T. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol.* 1992;32:707–710.
12. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O., Yamazaki M., Sato S., Ishikawa A. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 1992;42:2300–2302.
13. Shimada N., Sobue G., Doyu M., Yamamoto K., Yasuda T., Mukai E. et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. *Muscle Nerve.* 1995;18:1378–1384.
14. Sinnreich M., Sorenson E. J., Klein C. J. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy. *Can J Neurol Sci.* 2004;31:378–382.
15. Li M., Miwa S., Kobayashi Y., Merry D. E., Yamamoto M., Tanaka F. et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 1998;44:249–254.
16. Li M., Nakagomi Y., Kobayashi Y., Merry D. E., Tanaka F., Doyu M. et al. Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Am J Pathol.* 1998;153:695–701.
17. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M., Waza M., Sang C., Nakagomi Y. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain.* 2005;128:659–670.
18. Lund A., Udd B., Juvonen V., Andersen P. M., Cedergren K., Davis M. et al. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:431–436.
19. Sperfeld A. D., Karitzky J., Brummer D., Schreiber H., Haussler J., Ludolph A. C. et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol.* 2002;59:1921–1926.
20. Koide R., Ikeuchi T., Onodera O., Tanaka H., Igarashi S., Endo K. et al. Unstable expansion of CAG repeat

in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet.* 1994;6:9–13.

21. Furtado S., Suchowersky O., Rewcastle B., Graham L., Klimek M. L., Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1996;39:132–136.

22. Penney J. B. Jr., Vonsattel J. P., MacDonald M. E., Gusella J. F., Myers R. H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1997;41:689–692.

23. Abe Y., Tanaka F., Matsumoto M., Doyu M., Hirayama M., Kachi T. et al. CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease. *Neurology.* 1998;51:882–884.

24. Nedelsky N. B., Pennuto M., Smith R. B. et al. Native functions of the androgen receptor are essential to pathogenesis in a *Drosophila* model of spinobulbar muscular atrophy. *Neuron.* 2010;67:936–952.

25. Katsuno M., Adachi H., Kume A. et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron.* 2002;35:843–854.

26. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E. S., Segal M. R., Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature.* 2004;431:805–810.

27. Miller J., Arrasate M., Brooks E. et al. Identifying polyglutamine protein species in situ that best predict neurodegeneration. *Nat Chem Biol.* 2011;7:925–934.

28. McCampbell A., Taylor J. P., Taye A. A. et al. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2197–2202.

29. Minamiyama M., Katsuno M., Adachi H. et al. Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1183–1192.

30. Ranganathan S., Harmison G. G., Meyertholen K., Pennuto M., Burnett B. G., Fischbeck K. H. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2009;18:27–42.

31. Katsuno M., Adachi H., Minamiyama M. et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *J Neurosci.* 2006;26:12106–12117.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

### ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

### ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

#### I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

## II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

## III. Оформление рукописи

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**2. Объем полного текста рукописи** должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

**3. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте должны приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

*Правила оформления списка литературы*

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

**НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:**

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

*Примеры оформления*

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54 — 58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imemeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54 — 58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, при- сылаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

#### IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

### МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-66-77  
e-mail: nauka@spb-gmu.ru  
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор С. Ф. Багненко  
Зам. главного редактора – профессор Э. Э. Звартау  
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» («The Scientific Notes of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

### PEER REVIEW PROCESS

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

### INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

### AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

#### I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25–32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

## II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

## III. Manuscript preparation

**1. Manuscript.** Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (\*.doc, \*.docx, \*.rtf.).

**2. The length of the full text** of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

**3. Manuscript formatting.** The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and **bold** formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

**4. The file with the text** of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.sciencedirect.com/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: [eLibrary.ru](http://eLibrary.ru).

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);

– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

*Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E.* Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // *The Scientific Notes of Pavlov University*. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References (in English).**

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in \*.jpg, \*.bmp or \*.gif (\*.doc and \*.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (\*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

#### IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

**SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL**

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07  
Fax: 7 (812) 338-66-77  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS  
Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor  
Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

---

---

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!**

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8  
*Телефон:* (812) 338-70-07  
*Факс:* (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 31.01.2020 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12,8. Тираж 1000 экз. № 12/20.  
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2019