

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2020 г.

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

Заместитель главного редактора:

Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

Заместитель главного редактора:

Коньков А.В., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера:

Зубарев А.В., профессор, д.м.н., Москва

Даренков С.П., профессор, д.м.н., Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Волель Б. А., д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Девяткин А.В., д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Иллариошкин С.Н., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.

Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий,
рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов
диссертационных работ

ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Тел.: +7(499) 140-29-54

Редакция:

E-mail: km@cgm.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушенкова.

Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с
точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели
Kremljovskaya Medicina. Clinicheskij Vestnik

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 1, 2020

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Boiarincev V.V. (Moscow)

Deputy Editor: Konkov A.V. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

Scientific Editors:

Zubarev A.V., Professor, Dr.Sc.(med), Moscow

Darenkov S.P., Professor, Dr.Sc.(med), Moscow

Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)
Кутепов Д.Е., д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенько-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина М.Б., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X

Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of
the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

Publishing House:

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgm.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Managing Editor: A. Yakushenkova

Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

Address: Marshala Timoshenko str., 19 - 1 A Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No1, 2020

Original articles

Zubarev A.V.

5 New era of high-frequency ultrasound (18-24 MHz) in dermatology and cosmetology

Darenkov S.P., Pronkin E.A., Proskokov A.A., Pinchuk I.S., Agabekyan A.A.

12 When a renal cyst must be operated?

Salnikova S.V., Ivanchenko L.P., Lopyrev A.I., Pavlovichev A.A., Dobrovolsky M.V.

16 Place of photodynamic therapy in the complex treatment of muscular non-invasive urothelial cancer

Ivanchenko L.P., Salnikova S.V., Gazhonova V.E.

22 Photodynamic therapy for the acute stage of Peyronie's disease

Emelyanova E.Yu., Pavlovichev A.A., Salnikova S.V., Zubarev A.V.

29 Targeted prostate biopsy under histoscanning navigation

Popov A.A., Ashurova G.Z., Koval A.A., Chernishenko T.A., Idashkin A.D.

33 Adaptive reactions of an obstetrician-gynecologist surgeon at various hysterectomy techniques in patients with morbid obesity

Usachev D.Yu., Nazarenko A.G., Shimansky V.N., Kononov N.A., Sharipov O.I., Danilov G.V., Ershova O.N., Sosnin A.D., Strunina Yu.V., Schultz M.A., Demin M.O., Kononov An.N., Shevchenko E.V., Poshataev K.V., Stepanyan M.A., Spirin D.S., Popov V.A., Dombaana B.S., Andreev D.N., Latyshev Ya.A., Onoprienko R.A., Baranich A.I., Kalinin P.L.

40 Monitoring of postoperative complications in a neurosurgical clinic

Koroleva A.A., Vybornykh D.E., Polyanskaya T.Yu., Khrushchev S.O., Gemdzhian E.G., Korolev A.V., Zorenko V.Yu.

46 Traumatological and surgical care in patients with hemophilia and comorbid mental disorders

Zhigalova M.S., Kutepov D.E., Pasechnik I.N.

58 A choice of optimal treatment scheme in patients with ischemia-reperfusion syndrome complicated with acute kidney damage

Pryakhin I.S., Murashko S.S., Berns S.A., Pasechnik I.N., Arsen'yeva N.V., D'yakova M.P., Gafurova N.M., Goncharova M.A., Gorshkolepova O.L.

64 Aggregation of thrombocytes as a marker of efficiency and safety of antiplatelet therapy in patient with ischemic heart disease

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1, 2020

Оригинальная статья

Зубарев А.В.

5 Новая эра высокочастотного ультразвука (18-24 МГц) в дерматологии и косметологии

Даренков С.П., Пронкин Е.А., Проскоков А.А., Пинчук И.С., Агабекян А.А.

12 Когда оперировать кисту почки?

Сальникова С.В., Иванченко Л.П., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В.

16 Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака

Иванченко Л.П., Сальникова С.В., Гажонова В.Е.

22 Фотодинамическая терапия острой стадии болезни Пейрони

Емельянова Е.Ю., Павловичев А.А., Сальникова С.В., Зубарев А.В.

29 Таргетная биопсия простаты под навигацией гистосканинга

Попов А.А., Ашурова Г.З., Коваль А.А., Чернышенко Т.А., Идашкин А.Д.

33 Адаптивная реакция акушера-гинеколога при разных методиках гистерэктомии у больных с морбидным ожирением

Усачев Д.Ю., Назаренко А.Г., Шиманский В.Н., Коновалов Н.А., Шарипов О.И., Данилов Г.В., Ершова О.Н., Соснин А.Д., Струнина Ю.В., Шульц М.А., Демин М.О., Коновалов Ан.Н., Шевченко Е.В., Пошатаев К.В., Степанян М.А., Спиринов Д.С., Попов В.А., Домбаанай Б.С., Андреев Д.Н., Латышев Я.А., Оноприенко Р.А., Баранич А.И., Калинин П.Л.

40 Мониторинг послеоперационных осложнений в нейрохирургической клинике

Королева А.А., Выборных Д.Э., Полянская Т.Ю., Хрущев С.О., Гемджян Э.Г., Королев А.В., Зоренко В.Ю.

46 Травматологическая и хирургическая помощь больным гемофилией с коморбидной психической патологией

Жигалова М.С., Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н.

58 Выбор оптимальной схемы лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек

Пряхин И.С., Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н., Арсеньева Н.В., Дьякова М.П., Гафурова Н.М., Гончарова М.А., Горшколепова О.Л.

64 Агрегация тромбоцитов как маркер эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Праскурничий Е.А., Морозкина И.В.

- 72** Маскированная артериальная гипертензия у представителей профессиональных групп, характеризующихся высокой напряженностью труда

Перец Е.Н., Поденок И. В., Петрова М.С., Бояринцев В.В.

- 80** Влияние тренировок на подводной беговой дорожке на частоту сердечных сокращений пациентов с неполным повреждением спинного мозга

Белякова А.С., Козлова М.В., Пчелин И.В., Барский К.А.

- 85** Анализ потребности в стоматологической помощи у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Хабарина Н.В., Есин Е.В.

- 91** Ультразвуковые изменения костно-хрящевых структур средних и мелких суставов конечностей при основных видах артропатий

Обзорная статья

Сергиенко В.Б., Чанахчян Ф.Н.

- 98** Роль позитронно-эмиссионной томографии миокарда в диагностике ишемии при гемодинамически незначимом коронарном атеросклерозе

Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Шульц Е.И., Тюрина А.Н., Баев А.А., Фадеева Л.М., Вихрова Н.Б., Хохлова Е.В.

- 107** К вопросу о стандартах диагностики поражений головного мозга

Горбатова Е.А., Козлова М.В., Глыбина Т.А.,

Рябов В.В., Ромашенко А.С.

- 119** Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор)

Миронов А.В., Редько И.А., Бояринцев В.В.

- 124** Современные представления об оперативном лечении переломов пилона

Клинические рекомендации

Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Шаронова И.К., Каленова И.Е., Самушия М.А., Иосава И.К.

- 130** Новые рекомендации по лечению больных с ишемическим инсультом в раннем периоде

Галлямов Э.А., Доброхотова Ю.Э., Аминова Л.Н., Алимов В.А., Мурзина А.Г., Голубенко Е.О., Гарина А.О., Ковалева О.С.

- 136** Методика хирургического подхода при глубоком инфильтративном эндометриозе ректовагинальной перегородки

Ткаченко Г.А., Черемисов В.В., Гусакова Е.В., Носов Д.А.

- 143** Организация психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре

Клинический случай

Федорова А.А., Зубарев А.В., Сальникова С.В., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В., Пашовкина О.В.

- 147** Протоковый рак предстательной железы: обзор литературы и редкое клиническое наблюдение

Praskurnichiy E.A., Morozkina I.V.

- 72** Masked hypertension in representatives of professional groups with high neuro-emotional intensity of work

Perec E.N., Podenok I.V., Petrova M.S., Boiarincev V.V.

- 80** Impact of underwater treadmill exercises at the heart rate of patients with partial spinal cord injury

Belyakova A.S., Kozlova M.V., Pchelin I.V., Barsky K.A.

- 85** Needs in dental care for patients with HIV infection

Khabarina N.V., Esin E.V.

- 91** Sonographic syndromes osteochondral changes of medium and small joints of the extremities with the main types of arthropathy

A review

Sergienko V.B., Chanakhchian F.N.

- 98** Role of positron emission tomography in the diagnostics of ischemia in patients with hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis

Pronin I.N., Zakharova N.E., Batalov A.I., Schults E.I., Tyurina A.N., Baev A.A., Fadeeva L.M., Vikhrova N.B., Khokhlova E.V.

- 107** Diagnostic standards in diagnostics of brain disorders

Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Glybina T.A.,

Riabov V.V., Romashenko A.C.

- 119** Optical diagnostic techniques for early detection of malignancies in the oral mucous membrane (a systematic review)

Mironov A.V., Redko I.A., Boiarincev V.V.

- 124** Modern views at the surgical treatment of tibial pilon fractures

Clinical recommendations

Shmyrev V.I., Kryzhanovskiy S.M., Sharonova I.K., Kalenova I.E., Samushiya M.A., Iosava I.K.

- 130** New recommendations on the treatment of patients with ischemic stroke at the early stage

Gallyamov E.A., Dobrokhotova Yu.E., Aminova L.N., Alimov V.A., Murzina A.G., Golubenko E.O., Garina A.O., Kovaleva O.S.

- 136** A technique for surgical treatment of the rectovaginal septum in deep infiltrative endometriosis

Tkachenko G.A., Cheremisov V.V., Gusakova E.V., Nosov D.A.

- 143** Management of psychological support to cancer patients in a multiprofile hospital

A clinical case

Fedorova A.A., Zubarev A.V., Salnikova S.V., Lopirev A.I., Pavlovichev A.A., Dobrovolsky M.V., Pashovkina O.V.

- 147** Ductal carcinoma of the prostate: literature review and a rare clinical case

Zaytsev N.V., Sachkov D.V., Matsko A.E., Surovova D.A., Strizhova M.A., Petov V.S.

153 Артерио-уретеральная фистула: урологическое осложнение у больного с аневризмой подвздошной артерии (клиническое наблюдение)

Geretz A.G., Mikhilova Yu.A., Ovchinnikova I.V., Onianova T.A.

160 Secukinumabum inhibitor IL-17A in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Miscellanea

Kruglova L.S., Repin I.G., Yesin E.V.

167 Accreditation of medical specialists in the institutions of the Department of Presidential Affairs

171 Summarizing the XII All-Russian Urologic Video Conference " Surgical treatment of Organs of the Urogenital System "

173 Summarizing the first international congress «Genetics and the heart»

Anniversary

175 Boris A. Sidorenko (on his 80th birthday)

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Зайцев Н.В., Сачков Д.В., Мацко А.Е., Суровова Д.А., Стрижова М.А., Петов В.С.

153 Артерио-уретеральная фистула: урологическое осложнение у больного с аневризмой подвздошной артерии (клиническое наблюдение)

Герец А.Г., Михайлова Ю.А., Овчинникова И.В., Онянова Т.А.

160 Опыт применения ингибитора ИЛ-17А секукинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Разное

Круглова Л.С., Репин И.Г., Есин Е.В.

167 Проведение аккредитации медицинских специалистов в учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации

171 Итоги XII Всероссийской урологической видеоконференции «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы»

173 Итоги I международного конгресса «Генетика и сердце»

Юбилей

175 Борис Алексеевич Сидоренко (К 80-летию со дня рождения)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» 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.

Сдано в набор 02.03.2020 г.
Подписано в печать 30.03.2020 г.
Формат 62х94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 00
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

НОВАЯ ЭРА ВЫСОКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКА (18-24 МГц) В ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

А.В. Зубарев

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

NEW ERA OF HIGH-FREQUENCY ULTRASOUND (18-24 MHZ) IN DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY

A.V. Zubarev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: prof.zubarev@yandex.ru

Аннотация

В представленном материале рассматривается первый опыт применения новых высокочастотных датчиков (18-24 МГц) в дерматологии и косметологии. С помощью таких датчиков мы смогли надежно оценить все слои кожи, выявлять наличие поверхностно расположенных образований, оценить их структуру и глубину прорастания в другие слои. Важной особенностью новой ультразвуковой техники является возможность оценить состояние микрокровотока во всех слоях кожи, дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Высокочастотные датчики открывают нам большие перспективы в косметологии: возможность правильно оценивать состояние филлеров, определять наличие побочных эффектов, контролировать ход косметологических процедур.

Ключевые слова: высокочастотные датчики 18-24 МГц, кожа, микрокровоток, дерматология, косметология.

Abstract

The author discusses the first experience of using new high-frequency probes (18-24 MHz) in dermatology and cosmetology. With these probes, the researchers were able to reliably evaluate all layers of the skin, to detect superficially located formations, to assess their structure and the depth of germination into other layers. An important feature of new ultrasound technology is its ability to assess microcirculation in all layers of the skin, to differentiate benign and malignant neoplasms. High-frequency probes offer great prospects in cosmetology: to correctly assess state of fillers, to reveal side effects, to monitor the progress of cosmetic procedures.

Key words: high-frequency probes 18-24MHz, skin, micro flow, dermatology, cosmetology.

Ссылка для цитирования: Зубарев А.В. Новая эра высокочастотного ультразвука (18-24 МГц) в дерматологии и косметологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 05-11.

Роль и значение ультразвукового исследования в дерматологии и косметологии в последнее время пересматриваются. Многие годы из-за технических ограничений широко представленных тогда в клинике ультразвуковых датчиков с частотой не выше 12-14 МГц врачами оценивались в основном подкожно расположенные структуры: мышцы, связки, сухожилия, лимфатические узлы. Однако в последнее десятилетие в практику работы специалистов по применению ультразвукового метода стали поступать новые ультразвуковые датчики с высокочастотными характеристиками от 18 до 24 МГц. С помощью этих датчиков, обладающих высокой разрешающей способностью для визуализации поверхностно расположенных структур

на глубине 1-3 мм, появилась возможность дифференцировать эхоструктуры размером меньше 100 мкм (аксиальное разрешение) и 200 мкм (латеральное разрешение). Используя датчики с частотой сканирования выше 20 МГц, мы можем четко дифференцировать все слои кожи: эпидермис, папиллярную и ретикулярную часть дермы, верхнюю часть подкожного слоя. Переключение датчика на более низкие частотные характеристики дает возможность оценивать и более глубокие подкожные слои, вплоть до костной ткани. Таким образом, технологические инновации в ультразвуковой диагностике позволили перейти к изучению широкого спектра патологических изменений кожи. У врачей дерматологов и косметологов наряду с дермоско-

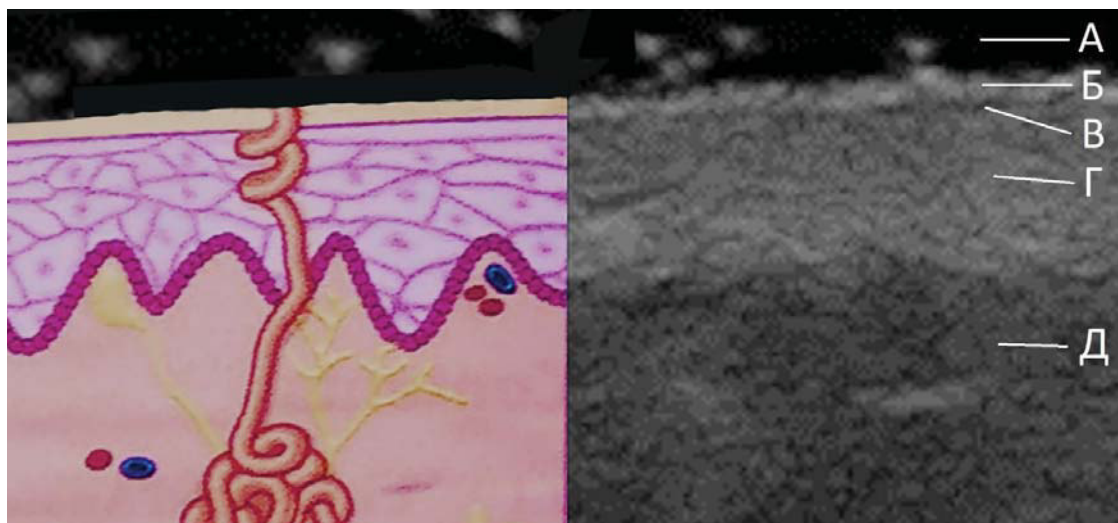


Рис. 1. Ультразвуковая анатомия неизменной кожи щеки. А – гелевая подушка; Б – «эхо от эпидермиса»; В – гипоехогенный слой эпидермиса; Г – дерма; Д – подкожная жировая клетчатка.

пией, конфокальной микроскопией и оптической когерентной томографией появился новый высокоинформативный инструмент для диагностики и мониторинга заболеваний кожи.

С учетом стремительного технологического перевооружения парка ультразвуковых приборов в нашей стране, а также большого интереса к возможностям высокочастотного ультразвука в диагностике заболеваний кожи мы посчитали необходимым познакомить широкий круг врачей-диагностов и клиницистов с этим перспективным направлением.

Известно, что ультразвуковые датчики, работающие с частотой выше 20 МГц, позволяют четко различать эхоструктуры на глубине 5–6 мм, датчики с частотой 75 МГц – на глубине около 3 мм, а датчики с частотой 100 МГц – на глубине 1 мм. [1,2,5]. Такие частоты не только обеспечивают визуализацию мельчайших эхоструктур кожи, но и позволяют проводить дифференциальную диагностику многих кожных заболеваний. В практику работы специалистов ультразвуковой диагностики сегодня активно внедряются новые датчики с рабочей частотой 22–24 МГц. Эти датчики представляются наиболее оптимальными для изучения состояния кожи. Они позволяют не только четко дифференцировать самые поверхностные ее слои, но и оценить распространение патологического процесса на более глубокие структуры. Считается идеальным использовать для ультразвукового исследования кожи 2 или даже 3 датчика с разными частотными характеристиками. Мы обычно используем в своей работе 2 датчика: один с рабочей частотой 8–18 МГц и широкой апертурой и второй датчик с рабочей частотой 10–22 МГц, который имеет небольшую апертуру. При работе с этим датчиком важно всегда применять так называемую «водную

насадку» или иметь широкий слой геля над исследуемой частью кожи. Исследование всегда начинаем в В-режиме, в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, иногда меняя датчики. Это напрямую зависит от размеров исследуемого объекта кожи и глубины расположения зоны интереса. Из методик ультразвуковой ангиографии мы в последнее время стали в основном использовать технологию оценки микрокровотока. Эта как раз та необходимая нам технология, которая обеспечивает высокое качество оценки практически капиллярного кровотока в самых маленьких образованиях. Технология оценки микрокровотока также позволяет вести мониторинг при лечении многих заболеваний кожи и при косметологических процедурах.

На рис.1 представлена ультразвуковая анатомия неизменной кожи щеки, доступная при использовании высокочастотного датчика 22 МГц.

Мы четко дифференцируем самый поверхностный слой – эпидермис, который на эхограмме представлен тонкой гиперэхогенной линией (Б). То, что мы видим на снимке, это толщина эпидермиса или толщина роговой пластинки. Некоторые авторы предлагают использовать термин «эхо от эпидермиса», которое скорее всего обусловлено ультразвуковым импедансом от геля и кожи [1,2]. У некоторых пациентов сразу за гиперэхогенной линией эпидермиса может наблюдаться тонкая гипоехогенная полоска, соответствующая уровню субэпидермального слоя. Наличие этой гипоехогенной полоски является важным прогностическим признаком. Обычно такая полоска присутствует в субэпидермальном слое кожи у лиц, подвергшихся сильному солнечному облучению, и отражает наличие депозитов глюкозаминогликанов в верхней части дермы, которые имеют способность связывать молекулы воды. Этот феномен в специаль-

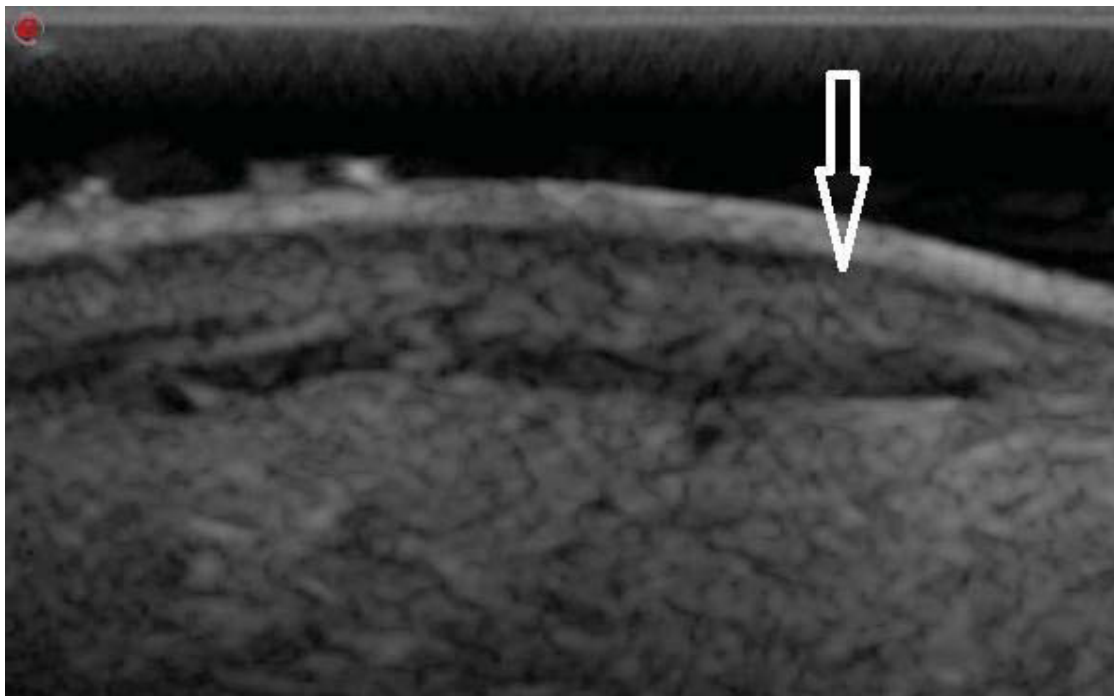


Рис. 2. Ультразвуковая картина атопического дерматита на коже спины. Высокочастотный датчик 22 МГц обеспечивает хорошую дифференциацию всех слоев кожи. Виден гиперэхогенный слой утолщенного эпидермиса и гипозоногенный SLEB (показан стрелкой).

ной литературе носит название SLEB (английская аббревиатура «subepidermal low-echogenic band»). Оценка этого феномена может быть использована в мониторинге антиэйджинговой терапии и диагностики атопического дерматита [2–4]. Изме-

рение толщины SLEB коррелирует с активностью атопического дерматита (рис.2).

Ниже эпидермиса располагается менее эхогенный слой дермы толщиной 1-2.5 мм, толщина которого колеблется в зависимости от исследуемого

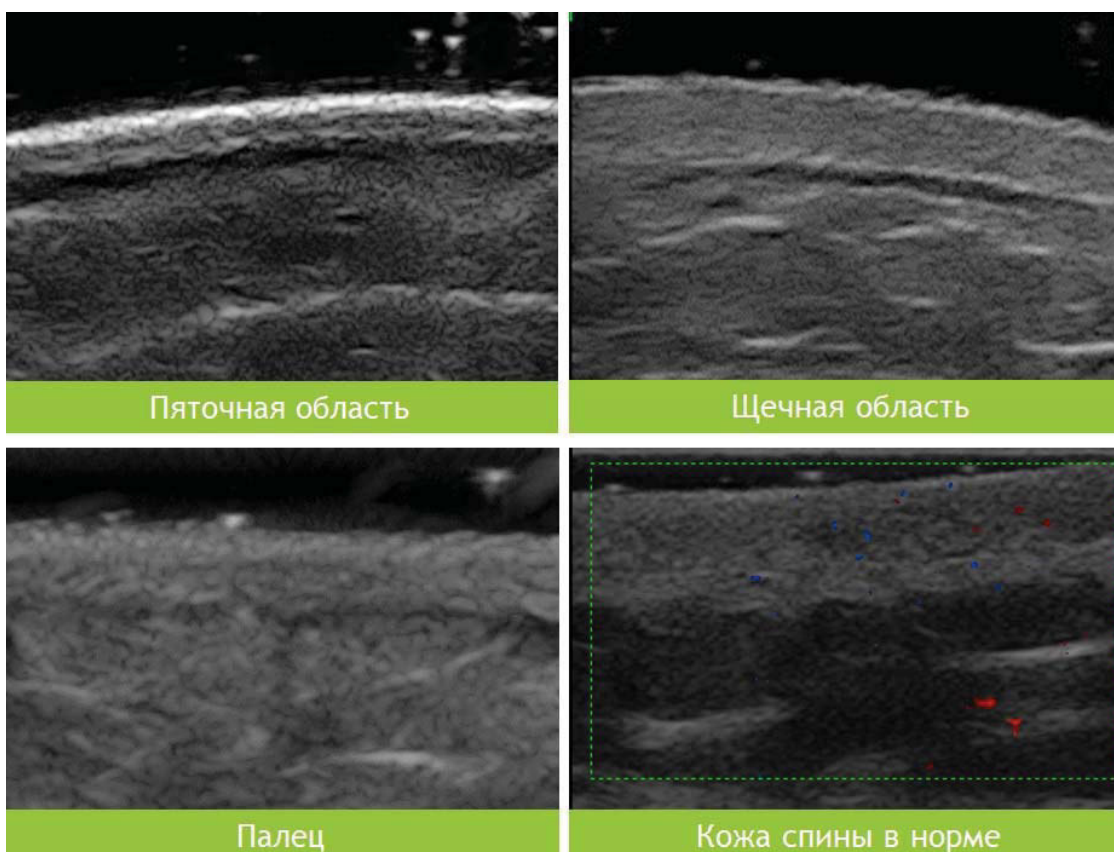


Рис. 3. Отличия строения дермы на разных участках кожи.

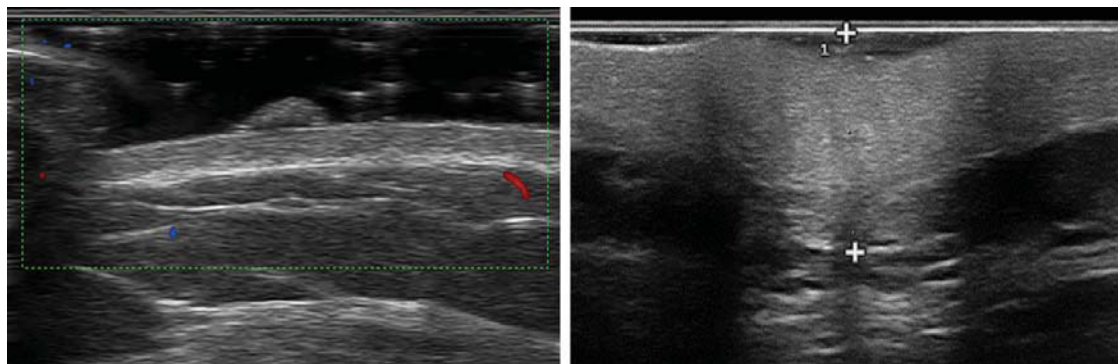


Рис. 4. Эхотомограммы, полученные с помощью высокочастотного датчика 22 МГц. Слева – ультразвуковая картина простого невуса. Четко визуализируется сам невус и сохраненная дерма. Справа – ультразвуковая картина меланомы. Хорошо визуализируется опухолевая инфильтрация во все слои дермы и субдермальный слой.

участка кожи. Так, например, слой дермы тоньше на коже лица, чем руки.

На рис.3 представлены отличия строения дермы на разных участках кожи.

Эхогенность дермы зависит от множества факторов: гетерогенность слоя может быть обусловлена наличием волосяных фолликулов, пучков коллагена, фиброзных септ, а также возрастными изменениями самой кожи. Ниже сразу за слоем дермы следует слой гиподермы, который обычно определяют как подкожные ткани: подкожный жир, фасции, сосуды и костная ткань. Можно утверждать, что все 3 слоя кожи – эпидермис, дерму и гиподерму – возможно четко отобразить с помощью современных высокочастотных датчиков. Особо следует отметить необходимость в применении именно высокочастотных датчиков с частотой 22 МГц и выше, которые обеспечивают дифференциацию самых мельчайших эхоструктур кожи. Это важно при дифференциации по эхогенности эпидермиса и дермы, так как четкая визуализация эпи-

дермиса и слоев дермы позволяет достоверно оценивать структуру невуса и проводить дифференциальную диагностику простого невуса от меланомы. В случаях с меланомой при планировании хирургического вмешательства исходят от глубины опухолевой инфильтрации в слои дермы и гиподермы на основании классификации микростадий по Clark и глубины инвазии стадий по Breslow. Высокое качество ультразвукового изображения на этих датчиках обеспечивает надежную информацию для хирургов.

На рис.4 мы приводим наглядное сопоставление ультразвуковых изображений, полученных с помощью датчика 22 МГц, которое позволяет надежно дифференцировать простой невус и меланому, которая инфильтрирует дерму и субдермальный слой кожи.

Высокое качество высокочастотных датчиков по визуализации непосредственно кожи, подкожного слоя и более глубоко расположенных структур убедительно демонстрирует случай диагности-

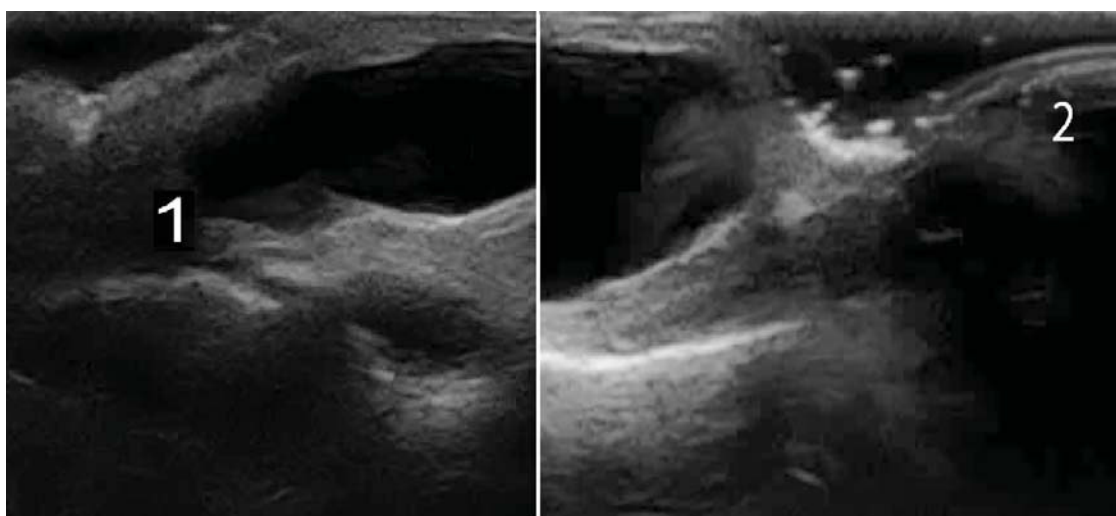


Рис. 5. Ультразвуковая картина дефекта сухожильного влагалища ногтевой фаланги пальца кисти с пролабиранием тканей наружу к капсуле сустава. Хорошо прослеживается гипоэхогенный ход дефекта сухожильного влагалища (1). На эхотомограмме 2 видна киста ганглия, сохраненная структура ногтя и его матрица.

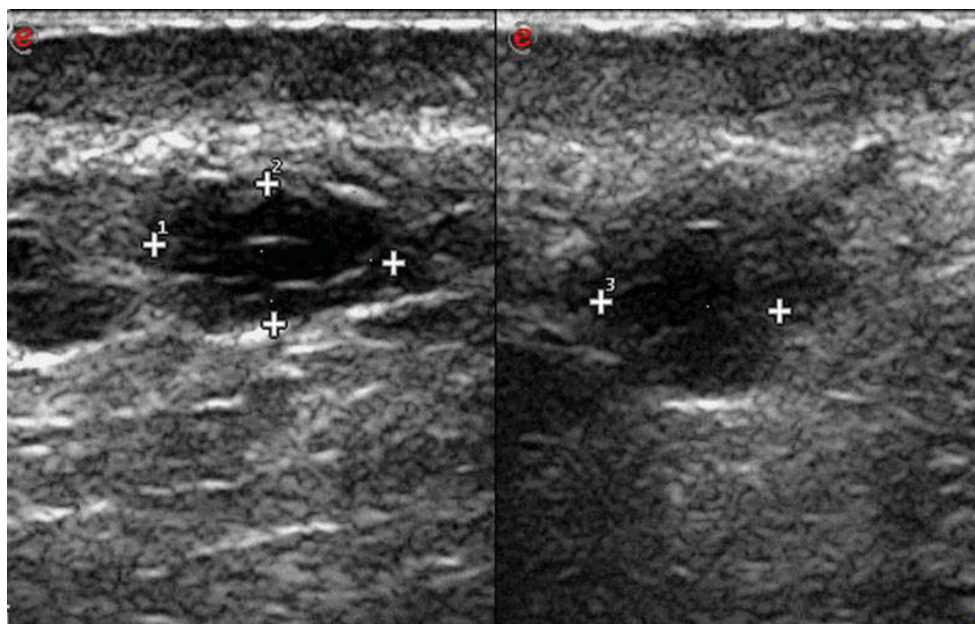


Рис. 6. На эхотомограммах хорошо дифференцируются мелкие филлеры в субдермальном слое губ. Мелкие гипэхогенные структуры с четкими неровными контурами, неоднородной структуры с гиперэхогенными линейными включениями и анэхогенными участками, без признаков перифокального фиброза.

ки посттравматической кисты ганглия 2-го пальца кисти. Ультразвуковое исследование позволило нам четко визуализировать травматический дефект сухожильного влагалища с пролабированием тканей наружу к капсуле сустава, оценить сохранность ногтя и его матрицы (рис.5).

Конечно, особый интерес сегодня вызывает использование высокочастотных датчиков в косметологии. Выше мы указывали на возможность ультразвукового мониторинга различных антиэйджинговых программ с помощью высокочастотных датчиков.

На рис. 6 приведен пример визуализации мелких филлеров гиалуроновой кислоты после инъекции в субдермальный слой кожи.

С помощью новых ультразвуковых датчиков

можно проследивать этапы рассасывания филлеров и оценивать их состояние.

На рис. 7 представлен случай точной оценки состояния давно установленного филлера (длительность его существования около 20 лет), которой пациентка решила оперативно удалить.

Перед планируемой операцией мы провели исследование этого филлера с помощью высокочастотного датчика 22 МГц. Хотя исследование в В-режиме не выявило каких-либо противопоказаний к удалению данного филлера, после оценки его состояния с помощью новой программы визуализации микрокровотока от проведения операции отказались, так как было обнаружено полное прорастание филлера микрососудистой сетью.

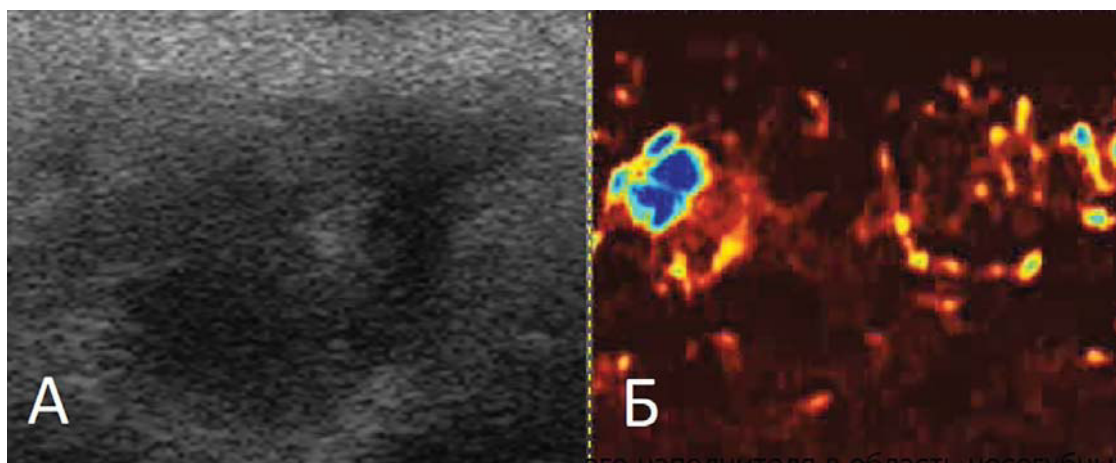


Рис. 7. На эхотомограмме (А) представлен давно установленный филлер кожи лица. С помощью технологии оценки микрокровотока MicroV (Б) была выявлена мощная сосудистая сеть, которая проросла практически весь филлер.

Перспективы использования высокочастотных датчиков связывают и с возможностью вести антиэйджинговые программы, например, по борьбе с целлюлитом. Оценка состояния дермы, а именно контроль количества в ней гипоэхогенных пенетрирующих коллагеновых структур, может служить маркером оценки успешности процедур. Кроме того, ответом на лечение целлюлита служит восстановление четкости границ кожи и подкожного слоя.

Таким образом, можно заключить, что в настоящее время перед специалистами в области ультразвуковой диагностики разворачивается принципиально новое направление деятельности, которое еще вчера было скрыто от нас технологическими ограничениями — отсутствием необходимого оборудования для оценки таких «нежных» и тонких структур, как кожа. С введением в практику высокочастотных датчиков с частотой сканирования более 20 МГц мы получили новый мощный инструмент для диагностики состояния кожи и подкожных структур.

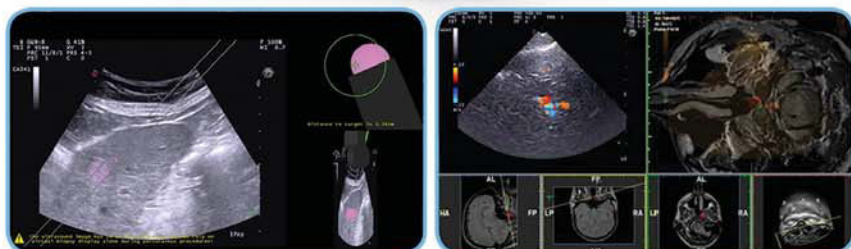
Литература

1. Wortsman X. *Ultrasound in Dermatology: Why, How, and When? Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34(3): 177-95. doi: 10.1053/j.sult.2012.10.001
2. Barcaui E.O., Carvalho A.C.P., Piñeiro-Maceira J., Barcaui C.B. *Combined high-frequency and Doppler ultrasound in early diagnosis of atrophoderma of Pasini and Pierini. An Bras Dermatol.* 2016; 91(3): 262-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198112
3. Wortsman X. *Atlas of Dermatologic Ultrasound*, Springer. Springer International Publishing AG; 2018. p. 367. In Russian.
4. Kaplan V., Bolte C., Sazunic I., Wortsman X. *Ultrasound Morphology of Stiff Skin Syndrome with Clinical and Histological Correlation. Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2019; 110(3): 247-248. doi: 10.1016/j.ad.2017.12.016.
5. Троян В.Н., Васильев А.Ю., Крюков Е.В., Дмитращенко А.А., Курловичев М.В., Лубашев Я.А., Асеева И.А., Ультразвуковое исследование высокого разрешения в дифференциальной диагностике злокачественных образований кожи и подкожной клетчатки. *Военно-медицинский журнал.* 2017; 7: 31-35 [Trojan V.N., Vasil'ev A.Yu., Kryukov E.V., Dmitrashchenko A.A., Kurlovich M.V., Lubashev Ya.A., Aseeva I.A. — High resolution ultrasound in the differential diagnosis of malignant skin and subcutaneous tissue. 2017; 7: 31-35. In Russian].

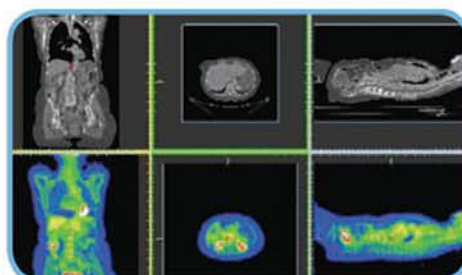


БМТ

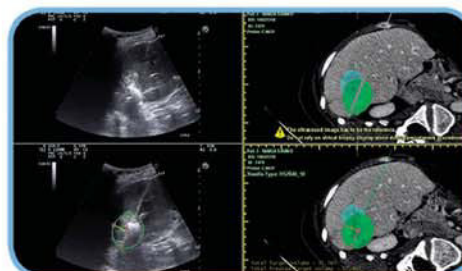
Virtual *Navigator*



Diagnosis



Treatment



Follow-up



RFA

Cryotherapy

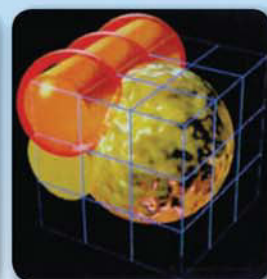
Microwaves

Biopsy



Laser

Гарантированный результат за одну процедуру, даже при крупноочаговых и многоочаговых поражениях.



ООО «БМТ»

Адрес: 119435 Россия, Москва, Бол. Саввинский переулоч, д.8с1,Тел: +7-922-20-97-98

bmtmed.ru

КОГДА ОПЕРИРОВАТЬ КИСТУ ПОЧКИ?

С.П. Даренков¹, Е.А. Пронкин^{1,2*}, А.А. Проскоков¹, И.С. Пинчук¹, А.А. Агабекян¹
¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва

WHEN A RENAL CYST MUST BE OPERATED ?

S.P. Darenkov¹, E.A. Pronkin^{1,2*}, A.A. Proskokov¹, I.S. Pinchuk¹, A.A. Agabekyan¹
¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Federal Research and Clinical Center of Physical Chemical Medicine, Moscow, Russia

E-mail: dr.pronkin@gmail.com

Аннотация

Хирургическое лечение кист почек претерпело значимую эволюцию — от открытых забрюшинных оперативных пособий, таких как резекция почки, резекция стенок кисты почки, к пункционным и лапароскопическим вмешательствам. В статье представлено обсуждение выбора хирургического вмешательства, а также альтернативные пути решения при невозможности выполнить радикальную операцию.

Ключевые слова: киста почки, хирургическое лечение, лапароскопическое вмешательство.

Abstract

Surgical treatment of kidney cysts has undergone a significant evolution from open retroperitoneal surgeries (such as kidney resection), resection of renal cystic walls till punctures and laparoscopic interventions. In the article, one can find a discussion on how to choose a type of surgical intervention or alternative solutions, if the radical surgery is not possible.

Key words: kidney cyst, surgical treatment, laparoscopic intervention.

Ссылка для цитирования: Даренков С.П., Пронкин Е.А. Проскоков А.А., Пинчук И.С., Агабекян А.А. Когда оперировать кисту почки? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 12-15.

Киста почки — это аномалия структуры почки, характеризующаяся образованием в почке одной или нескольких замкнутых полостей, содержащих серозную жидкость и ограниченных соединительнотканной капсулой. Распространенность кист в общей популяции составляет 20–50 % [1, 2].

В последние годы отмечается увеличение количества диагностированных кист почек, главным образом это связано с повсеместным использованием современных методов лучевой диагностики — ультразвуковых исследований, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. МРТ с использованием гадолиниевого контрастного препарата позволяет повысить разрешение изображения и улучшить характеристики кист почек по сравнению с компьютерной томографией [3].

Обычная простая киста почки — солитарная, односторонняя и бессимптомная. У молодых людей простые кисты могут постепенно увеличиваться в размере примерно на 1.6 мм в год или на 4–5 % в год [4]. С возрастом частота встречаемости кист

почек возрастает. Аутопсийные исследования выявили, что у людей старше 50 лет встречается хотя бы одна киста почки [5]. Клинически заболевание, как правило, проявляется болевым синдромом, гематурией, нефрогенной артериальной гипертензией, нарушением уродинамики верхних мочевых путей, нарушением функции почек, инфекцией мочевыводящих путей [6, 7].

Развитие ультразвуковых методов исследования способствовало ранней диагностике этого заболевания. Пункция кисты почки под контролем ультразвукового наведения — малоинвазивная операция, выполняемая в большинстве урологических отделений. Однако отсутствие материала для гистологического исследования, высокая частота рецидивирования, которая варьирует от 12.5 до 33 % [8, 9] при использовании склерозирующих растворов и до 90% при простой пункции почки [10], привели к развитию направления эндоскопических операций при кистозных заболеваниях почек. Впервые описание лапароскопической декорткиции симптоматических кист почек, преимуществ и

недостатков метода представлено Hullbert в 1992 г. Накопление опыта, улучшение технических характеристик аппаратуры и техники выполнения операций позволили уменьшить количество осложнений и рецидивов, сократить время операции. В связи с забрюшинным расположением почек некоторые авторы считают оптимальным выбором ретроперитонеоскопический доступ к кисте. По их мнению, ретроперитонеоскопический доступ обладает такими преимуществами, как меньшая инвазивность, сравнительно низкий процент осложнений, несмотря на уменьшение рабочего пространства, что требует от врача большего хирургического навыка и увеличивает время операции [11].

Современная классификация кист почек была впервые предложена Bosniak в 1986 г. и основана на лучевых методах исследования с использованием контрастного вещества. Классификация включает 5 категорий кист (I, II, IIF, III, IV). Основная задача классификации — оценка риска малигнизации кист почек, что является основополагающим критерием для оперативного лечения [12]. Простые кисты, не требующие онкологической настороженности, — это категория I и II по классификации Bosniak. I категория — это неосложненные, простые, доброкачественные кисты почек, которые четко визуализируются лучевыми методами исследования. Они наиболее часто встречаются, требуют наблюдения при отсутствии клинических проявлений или жалоб со стороны пациента. Приблизительно 6 % кист почек по классификации Bosniak I осложняется кровотечением или разрывом последней при травме. Категория кист Bosniak II в большинстве случаев — доброкачественные образования. Однако ряд авторов отмечают малигнизацию кист данной категории до 3 % [13–15]. Они отличаются от кист I категории появлением перегородок, отложением кальция в стенках или перегородках. Данная категория кист практически никогда не озлокачивается и нуждается только в динамическом наблюдении. Размеры кисты до 3 см.

Категория кист IIF была введена в 1993 г. в связи с особым вниманием к промежуточным вариантам развития кистозных образований, которые могут являться почечно-клеточным раком. Кисты IIF характеризуются содержанием большого количества тонких перегородок, стенки и перегородки могут быть утолщены, могут содержать отложения кальция в виде узелков. Практически никогда не накапливают контрастный препарат, так как не содержат тканевого компонента. Размеры этих кист больше 3 см [16].

По данным ряда авторов, кисты категории IIF обладают потенциально высоким риском малигни-

зации. В течение двух лет 15 % кист категории IIF будут прогрессировать в категорию III и IV [17–20]. Каждые 6 мес. в течение первого года необходимо делать КТ почек с контрастированием или МРТ для более тщательной диагностики. Также возможно проводить ультразвуковое исследование почек с контрастированием для лучшей визуализации септ в кистах [21, 22]. При гистологическом исследовании кист категории IIF часто диагностируется мультилокулярная кистозная почечно-клеточная неоплазия низкого злокачественного потенциала [23].

Кисты III и IV категории обладают высоким риском малигнизации (более 52 и 90 % соответственно). Во всех случаях предпочтительней применять нефронсохраняющее хирургическое лечение почки [24–28].

Учитывая часто выявляемую при гистологическом исследовании мультилокулярную кистозную почечно-клеточную неоплазию низкого злокачественного потенциала, выбор агрессивного хирургического лечения или динамического наблюдения пациентов с кистами, обладающими высоким риском малигнизации, остается дискуссионным [29]. Стратегия оперативного лечения должна быть согласована с пациентами с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и/или ограниченной продолжительностью жизни [30–32]. Очевидно, что у молодых пациентов кисты размером более 3 см, которые подвержены прогрессивному росту, должны быть удалены в максимально быстрые сроки.

Лапароскопическая резекция почки является стандартным методом выбора хирургического лечения при кистах III и IV категории. Кроме того, в литературе также описывается применение радиочастотной интерстициальной термоабляции у пациентов с кистами небольших размеров. Эффективность метода достигает 100 %, при незначительном количестве осложнений [33–36].

Проведение биопсии кист почек III и IV категории на дооперационном этапе является безопасным методом диагностики [37]. Однако ряд авторов отмечают низкую диагностическую ценность проведения биопсии кистозных образований почек по сравнению с солидными, что дискредитирует в целом этот метод верификации диагноза [38–40].

Хирургическое лечение кист почек претерпело значимую эволюцию — от открытых забрюшинных оперативных пособий, таких как резекция почки, резекция стенок кисты почки, к пункционным и лапароскопическим вмешательствам.

Кисты I и II категории по классификации Bosniak не требуют активного хирургического лечения при отсутствии жалоб или клинических

проявлений заболевания. Пациенты с кистами категории IIF нуждаются в тщательном динамическом наблюдении с последующим решением вопроса о хирургическом лечении. В течение двух лет 15 % кист категории IIF будут прогрессировать в категорию III и IV. Учитывая риск мультилокулярной кистозной почечно-клеточной неоплазии низкого злокачественного потенциала при кистах Bosniak IIF, у пациентов, являющихся донорами почки, рекомендовано выполнить резекцию кисты до трансплантации [41]. Кисты категорий III и IV должны быть удалены радикально с выполнением последующего гистологического исследования [42]. При невозможности выполнить радикальную операцию необходимо рассмотреть альтернативные варианты хирургического лечения.

Пункционные методы оперативного лечения кист почек, в том числе с использованием склерозирующих препаратов, приводят к значительному проценту рецидивов, не позволяют получить гистологический материал. Следовательно, этот метод лечения не является радикальным и может быть рекомендован только пациентам с высоким анестезиологическим риском или тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Литература

1. Bas O., Nalbant I., Sener C., Firat H., Yeşil S., Zengin K. et al. Management of Renal Cysts. *JSLs*. 2015; 19(1): e2014.00097. doi: 10.4293/JSLs.2014.00097
2. Skolarikos A., Laguna M.P., de la Rosette J.J. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. *BJU Int*. 2012; 110(2):170–8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011
3. Prasad S.R., Dalrymple N.C., Surabhi V.R. Cross-sectional imaging evaluation of renal masses. *Radio Clin*. 2008;46:95–111
4. Eknayan G.A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 2013: 1874–1876.
5. Bisceglia M, Galliani C, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13: 26–56
6. Agarwal MM, Hemal AK. Surgical management of renal cystic disease. *Curr Urol Rep* 2011; 2013:3–10
7. Mohsen T., Gomha M.A. Treatment of symptomatic simple renal cysts by percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy. *BJU Int*. 2005; 2013:1369–1372
8. Choi Y.D., Ham W.S., Kim W.T., Cho K.S., Lee J.H., Cho S.Y. et al. Clinical experience of single-session percutaneous aspiration and OK-432 sclerotherapy for treatment of simple renal cysts: 1-year follow-up. *J Endourol*. 2009; 23(6): 1001–1006.
9. Зенков С.С., Захматов Ю.М., Трофимов К.С. Чрескожное пункционное лечение простых кист. *Русский медицинский журнал*. 2003; 1: 37–40. [Zenkov S.S., Zakhmatov Yu.M., Trofimov K.S. Percutaneous puncture treatment of simple cysts. *Russian medical journal*. 2003; 1: 37–40. In Russian].
10. Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний. М.: Видар; 1997. с. 119. [Ignashin N.S. *Ultrasonography in the diagnosis and treatment of urological diseases*. Moscow: Vidar; 1997. p. 119. In Russian].
11. Кисляков Д.А., Еникеев М.Э., Шноть Е.В. Ретроперитонеоскопическая резекция простых кист почек. *Медицинский Вестник Башкортостана*. 2015; 10(3): 44–46. [Kislyakov D.A., Enikeev M.E., Shpot E.V. Retroperitoneoscopic resection of simple kidney cysts. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015; 10(3): 44–46. In Russian].
12. Silverman S.G., Pedrosa I., Ellis J.H., Hindman N.M., Schieda N., Smith A.D. et al. Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019; 292(2): 475–488. doi: 10.1148/radiol.2019182646.
13. Whelan T.F., Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can. Urol. Assoc J*. 2010; 4(2): 98–99.
14. Gabr A.H., Gidor Y., Roberts W.W., Wolf J.S. Radiographic surveillance of minimally and moderately complex renal cysts. *BJU Int*. 2009;103: 1116–1119. . doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08171.x.
15. Han H.H., Choi K.H., Oh Y.T., Yang S.C., Han W.K. Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification. *Yonsei Med J*. 2012; 53(4): 729–33. doi: 10.3349/ymj.2012.53.4.729.
16. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005; 95(7):939–42. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05442.x
17. Ellimootil C., Greco K.A., Hart S., Patel T., Sheikh M.M., Turk T.M. et al. New modalities for evaluation and surveillance of complex renal cysts. *J Urol*. 2014; 192: 1604–11. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.099.
18. El-Mokadem I., Budak M., Pillai S., Lang S., Doull R., Goodman C. et al. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts (> Bosniak category IIF). *Urol Oncol*. 2014; 32(1): 24.e21–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.08.018.
19. Hindman NM, Hecht EM, Bosniak MA. Followup for Bosniak category 2F cystic renal lesions. *Radiology*. 2014; 272: 757–66.
20. O'Malley R.L., Godoy G., Hecht E.M., Stifelman M.D., Taneja S.S. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol*. 2009; 182: 1091–1095.
21. Park B.K., Kim B., Kim S.H., Ko K., Lee H.M., Choi H.Y. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: Comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*. 2007;61:310–314.
22. Ragel M., Nedumaran A., Makowska-Webb J. Prospective comparison of use of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in the Bosniak classification of complex renal cysts. *Ultrasound*. 2016; 24: 6–16. doi: 10.1177/1742271X15626959.
23. Даренков С.П., Проскоков И.А., Агабекян А.А., Трофимов И.А. Частота малигнизации кист почек категорий I, 2, 2F по классификации BOSNIAK в мультилокулярный кистозный почечно-клеточный рак. *Урология*. 2018; 3: 111–115. [Darenkov S.P., Proskokov I.A., Agabekyan A.A., Trofimov I.A. The frequency of malignancy of renal cysts of categories 1, 2, 2F according to BOSNIAK classification into multilocular cystic renal cell carcinoma *Urology*. 2018; 3: 111–115. In Russian]. doi: 10.18565/urology.2018.3.111–115.
24. Smith A.D., Allen B.C., Sanyal R., Carson J.D., Zhang H., Williams J.H. et al. Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. *Am. J. Roentgenol*. 2015; 204(5): W550–6. doi: 10.2214/AJR.14.13149.
25. Quaia E., Bertolotto M., Cioffi V., Rossi A., Baratella E., Pizzolato R. et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191(4): 1239–1249. doi: 10.2214/AJR.07.3546.
26. Reese A.C., Johnson P.T., Gorin M.A., Pierorazio P.M., Allaf M.E., Fishman E.K. et al. Pathological characteristics and radiographic correlates of complex renal cysts. *Urol Oncol* 2014;32:1010–6. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.022.
27. Kim M.H., Yi R., Cho K.S., Choi H.J. Three-phase, contrast-enhanced, multidetector CT in the evaluation of complicated renal cysts: Comparison of the postcontrast phase combination. *Acta Radiol* 2014; 55: 372–377. doi: 10.1177/0284185113495837.
28. Limb J., Santiago L., Kaswick J., Bellman G.C. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: Long-term follow-up. *J Endourol*. 2002; 16: 79–82.

29. Pinheiro T., Sepulveda F., Natalin R.H., Metrebian E., Medina R., Goldman S.M. et al. Is it safe and effective to treat complex renal cysts by the laparoscopic approach? *J Endourol.* 2011; 25: 471-476. doi: 10.1089/end.2010.0254.
30. Clevert D.A., Minaifar N., Weckbach S., Jung E.M., Stock K., Reiser M. et al. Multislice computed tomography vs. contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 39: 171-178.
31. Weibl P., Klatte T., Kollarik B., Waldert M., Schüller G., Geryk B. et al. Interpersonal variability and present diagnostic dilemmas in Bosniak classification system. *Scand J Urol.* 2011; 45: 239-244. doi: 10.3109/00365599.2011.562233.
32. El-Mokadem I., Budak M., Pillai S., Lang S., Doull R., Goodman C. et al. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts (> Bosniak category IIF). *Urol Oncol.* 2014; 32: e21-27. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.08.018.
33. Allen B.C., Chen M.Y., Childs D.D., Zagoria R.J. Imaging-guided radiofrequency ablation of cystic renal neoplasms. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200(6):1365-1369. doi: 10.2214/AJR.12.9336.
34. Felker E.R., Lee-Felker S.A., Alpern L., Lu D., Raman S.S. et al. Efficacy of imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of biopsy-proven malignant cystic renal masses. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201(5):1029-1035. doi: 10.2214/AJR.12.10210.
35. Park J.J., Park B.K., Park S.Y., Kim C.K. Percutaneous radiofrequency ablation of sporadic Bosniak III or IV lesions: Treatment techniques and short-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26:46-54. doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.014.
36. Menezes M.R., Viana P.C., Yamanari T.R., Arap M.A., Reis L.O., Nahas W. et al. Safety and feasibility of radiofrequency ablation for treatment of Bosniak IV renal cysts. *Int Braz J Urol.* 2016; 42: 456-63. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0444.
37. Halverson S.J., Kunju L.P., Bhalla R., Gadzinski A.J., Alderman M., Miller D.C. et al. Accuracy of determining small renal mass management with riskstratified biopsies: Confirmation by final pathology. *J Urol.* 2013; 189:441-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.032.
38. Lang E.K., Macchia R.J., Gayle B., Richter F., Watson R.A. et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): Accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2518-424.
39. Leveridge M.J., Finelli A., Kachura J.R., Evans A., Chung H., Shiff D.A. et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol.* 2011; 60: 578-84. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.021.
40. Volpe A., Matta A., Finelli A., Kachura J.R., Evans A.J., Geddie W.R. et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: A single-centre experience. *J Urol.* 2008; 180: 2333-2337. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.014.
41. Minnee R.C., Kimenai H.J.A.N., Verhagen P.C., von der Thüsen J.H., Dwarkasing R.S., van de Wetering J. Algorithm for Bosniak 2F Cyst in Kidney Donation. *Am J Case Rep.* 2017 Jun 30; 18: 733-738.
42. Prochazkova K., Mirka H., Pitra T., Kolar J., Hosek J. Cystic Appearance on Imaging Methods (Bosniak III-IV) in Histologically Confirmed Papillary Renal Cell Carcinoma is Mainly Characteristic of Papillary Renal Cell Carcinoma Type I and Might Predict a Relatively Indolent Behavior of Papillary Renal Cell Carcinoma. *Urol Int.* 2018; 101(4): 409-416.

МЕСТО ФОТОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

С.В. Сальникова*, Л.П. Иванченко, А.И. Лопырев, А.А. Павловичев, М.В. Добровольский
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF MUSCULAR NON-INVASIVE UROTHELIAL CANCER

S.V. Salnikova*, L.P. Ivanchenko, A.I. Lopyrev, A.A. Pavlovichev, M.V. Dobrovolsky
Clinical Hospital № 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: drsalnikova@mail.ru

Аннотация

Рост заболеваемости уротелиальным раком заставляет искать все новые методы ранней диагностики и эффективной терапии. Фотодинамическая диагностика и адъювантная фотодинамическая терапия мышечно-неинвазивного уротелиального рака являются недостаточно изученными. Исследования проводили на 109 больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря в возрасте от 23 до 92 лет. Основная группа состояла из 69 пациентов. Им выполнена комплексная терапия с применением фотодинамического метода. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения этой группы пациентов с контрольной группой (22 пациента, которым проведена только ТУР) и группой сравнения (18 пациентов, которым после ТУР была проведена внутримышечная химиотерапия). Установлено, что комплексная терапия с фотодинамикой способствовала снижению частоты рецидивирования и прогрессирования болезни, повышению специфической выживаемости и качества жизни больных. Проведение фотодинамической терапии помогло не только выявить дополнительные образования до хирургического вмешательства, но и контролировать качество проведенного хирургического лечения.

Ключевые слова: уротелиальный рак, фотодинамическая терапия, фотодинамическая диагностика, трансуретральная резекция, качество жизни.

Abstract

The increase in the incidence of urothelial cancer leads to attempts to find new methods of early diagnostics and effective therapy. Photodynamic diagnostics and adjuvant photodynamic therapy for non-invasive urothelial cancer have been studied poorly. This trial included 109 patients, aged 23 - 92, with non-invasive muscular bladder cancer. The main group consisted of 69 patients. Patients from this group had a complex cure which included photodynamic therapy (PDT). A comparative analysis on outcomes was made in this group as well as in the controls (22 patients who had only transurethral prostatic resection - TURP) and in the comparison group (18 patients who had intravesical chemotherapy after TURP). It has been shown that the complex therapy with PDT reduced the recurrence rate and disease progression, increased the disease-specific survival rate and the quality of life of patients. Photodynamic therapy not only revealed additional lesions before surgery, but also controlled the quality of surgical treatment.

Key words: urothelial cancer, photodynamic therapy, photodynamic diagnostics, transurethral resection, quality of life.

Ссылка для цитирования: Сальникова С.В., Иванченко Л.П., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 16-21.

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности во всем мире. Ежегодно от этого заболевания умирает около 7.6 млн человек. Согласно прогнозу специалистов, темпы роста заболеваемости раком расцениваются как «тревожные». По данным ВОЗ, среди всех злокачественных заболеваний уротелиальный рак (УР) встречается в 3 % случаев [1]. В России заболеваемость УР имеет тенденцию к постоянному росту. В 2018 г. она составила 2,8 %, среди всех онкологических заболеваний, за последние 10 лет увеличилась

на 16.09% на 100 000 населения (в 2008 г. — 5.56 %, в 2018 г. — 6.41 %), среди мужчин на 9.65 % и среди женщин на 27.22 %. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 0.92 % среди мужского и 2.37 % среди женского населения [1].

По гистологической структуре УР в 90-95 % случаев представлен переходно-клеточной формой. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома составляют соответственно 3-5 и 0.5-3 % [2]. Переходно-клеточный рак характеризуется различной степенью инвазии и злокачественности, а также различ-

ными генетическими абберациями. Развитие его происходит на фоне генерализованной метаплазии всего уротелия. Этим объясняется тенденция к появлению множественных опухолей и их склонность к рецидивированию после резекции. Частота рецидивов при этом варьирует от 50 до 80 % [3-5].

Для лечения УР на современном этапе используют хирургический метод, лучевую терапию, химиотерапию внутривезикулярную или системную, иммунотерапию либо сочетание этих методов [6-11].

Однако, несмотря на многообразие методов лечения, сохраняющийся рост заболеваемости УР требует усовершенствования методов диагностики и разработки новых, эффективных методов терапии.

С этой целью в настоящее время используют фотодинамическую диагностику (ФДД), которая позволяет выявить опухоль мочевого пузыря, невидимую при стандартной цистоскопии в белом свете [4, 5, 12-14].

Методы фотодинамики основаны на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС) – избирательно накапливаться в опухолевой ткани, фиксируясь на мембранах и митохондриях опухолевых клеток. При взаимодействии опухоли, накопившей ФС, с лазером определенной длины волны (662 нм) происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксическим действием. Таким образом запускается цепь фотохимических реакций с формированием свободных радикалов [15, 16]. Синглетный кислород вступает в реакцию с биомолекулами клеточной мембраны (ненасыщенные жирные кислоты, холестерин, триптофан, метионин, гистидин), которые считаются первичными мишенями. Это взаимодействие приводит к разрушению клеточной мембраны и гибели опухолевой клетки через апоптоз [5, 17-19]. Вместе с этим наблюдается усиление экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА) и как следствие активация противоопухолевого иммунитета [20]. Местное воздействие ФДТ на опухоль является локальной травмой. В результате за счет хемотаксиса нейтрофилов опухолевая ткань инфильтрируется нейтрофилами, а активация С3-компонента комплемента приводит к гибели опухолевых клеток. Вместе с этим активация ряда цитокинов запускает каскады иммунных реакций. Таким образом стимулируется неспецифический иммунный ответ. ФДТ способна активировать специфический иммунитет за счет реакции Т- и В-клеточного звена – увеличение абсолютно содержания Т-хелперов (CD3+ CD4+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+ CD4+ HLADR+) и В-лимфоцитов (CD19+ CD3-) [21–23].

Многочисленные исследования показали безопасность ФДТ и ее высокую диагностическую ценность, особенно у пациентов с карциномой *in situ*. Отмечено, что при использовании ФДД по меньшей мере у 15 % пациентов было выявлено по одной дополнительной опухоли [4, 5, 12, 13, 24].

ФДТ используют после ТУР мочевого пузыря в качестве адъювантной терапии [5] или самостоятельного метода лечения [21]. В настоящее время существуют разные методики использования ФДД и ФДТ. Мы применяли собственную методику, позволившую одновременно, за один этап провести ФДД и ФДТ. Однако ФДД и адъювантная ФДТ мышечно-неинвазивного УР в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Материалы и методы

Целью данного исследования была оценка эффективности ФДТ в комплексном лечении мышечно-неинвазивного УР.

Под наблюдением находились 109 человек в возрасте от 23 до 92 лет, страдающих неинвазивным УР. Средний возраст пациентов составил 67.5 ± 24.5 года. Из общего числа больных были сформированы 3 группы: основная, контрольная и группа сравнения. Основная группа включала 69 пациентов – 54 мужчины (72.2 %) в возрасте от 30 до 92 лет (средний возраст 63,3 года) и 15 женщин (27.8 %) в возрасте от 23 до 85 лет. Контрольная группа состояла из 22, группа сравнения – из 18 пациентов с мышечно-неинвазивным УР той же возрастной категории.

Пациентам основной группы была проведена комплексная терапия (КТ) поверхностного УР, состоящая из классической ТУР мочевого пузыря с ФДД и адъювантной ФДТ. Используемый метод позволил выявить не только дополнительные образования, но и глубину поражения и тем самым оценить радикальность выполненной ТУР. За 2-3 ч до хирургического вмешательства пациентам вводили внутривенно ФС (хлорин Е6) в дозировке 1-1,5 мг/кг. После накопления препарата выполняли уретроцистоскопию с ФДД. Проводили классическую ТУР выявленных образований. После чего повторно выполняли ФДД, которая позволяла выявить участки флюоресценции в зоне выполненной резекции и по этому признаку оценить радикальность ТУР. При выявлении таких участков дополнительно выполняли ТУР зоны флюоресценции с последующей ФДТ. Прицельное облучение проводили с использованием излучателя с выходной мощностью 2 Вт с длиной волны 662 нм, световой энергией 200-300 Дж/см². Заключительный флюоресцентный контроль осуществляли до отчетливого исчезновения флюоресценции очагов пораже-

ния, выявленных при первичной флюоресцентной диагностике.

В контрольной группе пациентов была выполнена классическая ТУР мочевого пузыря.

Пациентам группы сравнения выполнена ТУР мочевого пузыря с последующим курсом внутрипузырной ХТ Митомицином С.

Во всех группах ТУР выполнялась с захватом мышечного слоя мочевого пузыря.

Диагноз УР верифицировали морфологически. Клиническая диагностика была основана на данных ультразвукового исследования, КТ или МРТ малого таза с контрастированием, цитологического исследования мочи, данных обзорной и экскреторной урографии с нисходящей или ретроградной цистографией, клинического и биохимического анализа крови. Всем пациентам основной группы проводили комплексную терапию: до операции внутривенно вводили ФС, затем проводили фотодинамическую диагностику (ФДД) очагов поражения. Опухолевые очаги максимально под контролем свечения удаляли с помощью ТУР мочевого пузыря, а затем проводили прицельную ФДТ – недельный курс внутрипузырной ХТ Митомицином С в дозе 40 мг еженедельно в течение 6 нед.

Клиническую эффективность лечения УР в группах оценивали в динамике в течение первого года (через 1,5, 3, 6, 9–12 мес). При отсутствии рецидива контрольные цистоскопии проводили 1 раз в 6 мес в течение следующих двух лет, затем 1 раз в год в течение последующих трех лет. Общая длительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Качество лечения в обеих группах оценивали по результатам рецидивирования, прогрессирования опухоли и специфической выживаемости пациентов.

Статистическую обработку данных осуществляли на основе пакета статистических программ SPSS, версия 23.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что высокодифференцированный мышечно-неинвазивный УР (наиболее благоприятно протекающий) встречался в 2 раза чаще, чем другие формы дифференцировки рака. Так, в наших исследованиях установлено, что высокодифференцированный мышечно-неинвазивный УР (G1) был выявлен у 66 %, умеренно-дифференцированный (G2) – у 29.4 %, а низкодифференцированный (G3) – у 4.6 % пациентов.

У 46 пациентов основной группы (I основная подгруппа, 66.7 %) имелась одиночная, у 23 пациентов (II основная подгруппа, 33.3 %) – множественная опухоль УР. При проведении КТ у 38 пациентов I основной подгруппы с одиночной опухолью (82.6 %) рецидивов в течение первого года не наблюдали. У 8 человек (17.4 %) отмечали рецидив заболевания. Через 1.5 мес. (при контрольной уретроцистоскопии) рецидива заболевания в основной группе не выявлено. У 2 пациентов (4.3 %) отмечали рецидив УР через 3 мес., еще у 4 пациентов – через 6 мес., еще у 2 – через 9 мес., в связи с чем им была проведена повторная КТ. Безрецидивное течение заболевания в I основной подгруппе в течение 3 лет отмечали у 36 пациентов (78.2 %), а в течение 5-летнего срока наблюдения – у 35 пациентов (76 %).

Во II основной подгруппе (с множественными очагами УР) в течение первого года наблюдения было выявлено 7 рецидивов (30.4 %) – через 1.5 и 3 мес. у 4 пациентов (по 2 рецидива на каждый срок), а через 6, 9 и 12 мес. у 3 пациентов (по 1 рецидиву на каждый срок). На втором году наблюдения у 2 пациентов этой подгруппы наблюдали прогрессирование УР и неоднократные рецидивы заболевания, в связи с чем им трижды провели курс КТ. Безрецидивное течение УР во II основной

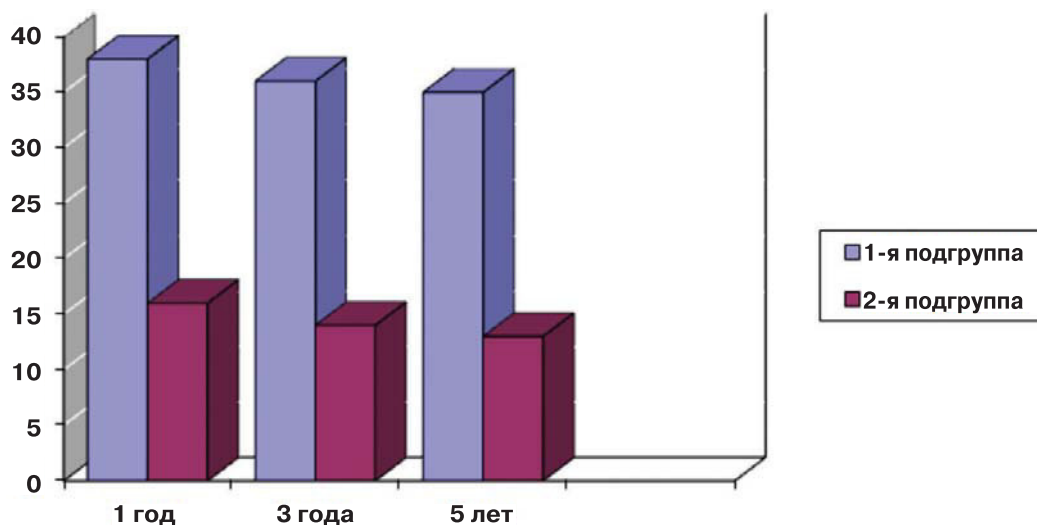


Рис. 1. Результаты безрецидивной выживаемости в основной группе.

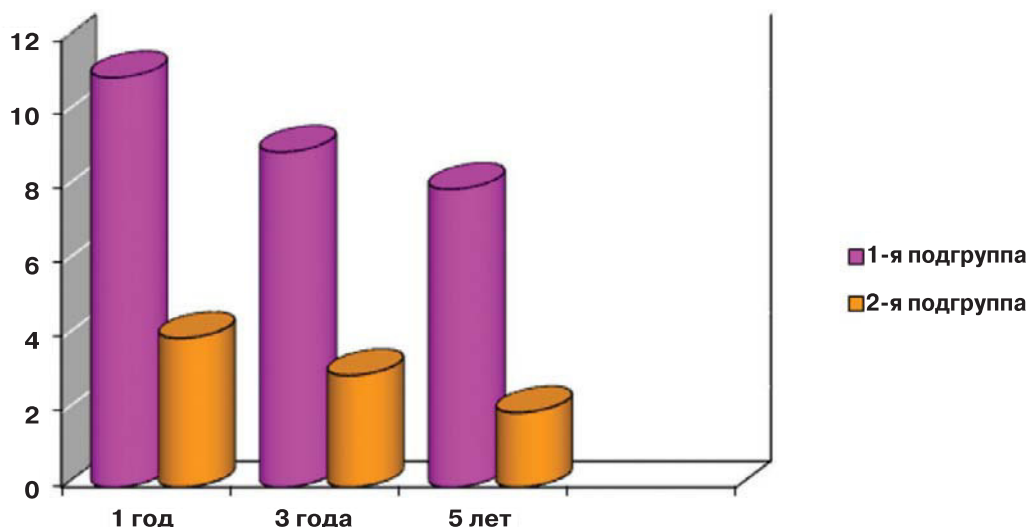


Рис. 2. Результаты безрецидивной выживаемости в группе сравнения.

подгруппе после проведенной КТ составило 60.9 % (через 3 года) и 56.5 % (в течение 5 лет наблюдения). Исследования показали, что после проведения КТ у 66.25 % пациентов основной группы с единичной и множественной опухолью мочевого пузыря на протяжении 5 лет наблюдения отсутствовали рецидивы (рис. 1).

I подгруппа группы сравнения состояла из 4 (22,2%) пациентов с одиночным образованием размером более 3 см, II подгруппа - из 14 (77.8 %) человек с множественным поражением мочевого пузыря. В этой подгруппе у 2 пациентов отмечали рецидив уже в течение первого года (по 1 через 6 и 9 мес). Наблюдение показало, что в течение 5 лет еще у 1 пациента был выявлен рецидив. При проведении внутрипузырной ХТ пациентам с мышечно-неинвазивным УР безрецидивное течение заболевания за первый год отмечено в 50 %, за 3 года - в 50 %, а за 5 лет - в 25 % случаев.

Во II подгруппе группы сравнения с множе-

ственными опухолями рецидив УР зарегистрировали у 1 пациента через 1.5 мес. после ХТ, у 2 пациентов через 6 мес. и еще у одного в течение первого года. Безрецидивное течение болезни в этой подгруппе отмечалось у 71.4 % пациентов в первые 12 мес. наблюдения. Дальнейшее наблюдение за этой группой выявило рецидив заболевания у 2 пациентов (по одному за 3 и 5 лет наблюдения). Безрецидивная выживаемость за 3 года составила 57.1 %, за 5 лет - 50 % (рис. 2).

В контрольной группе одиночная опухоль была выявлена у 15 пациентов (I контрольная подгруппа, 68.2 %), а множественная опухоль - у 7 (II контрольная подгруппа, 32.8 %).

В I контрольной подгруппе у 4 пациентов отмечали рецидив уже в течение первого года (у 1 пациента через 3 мес., у 2 - через 9 мес. и еще у одного - через 12 мес.). Наблюдение за этой группой пациентов показало, что у 2 пациентов был выявлен рецидив в течение 3 лет наблюдения и еще у

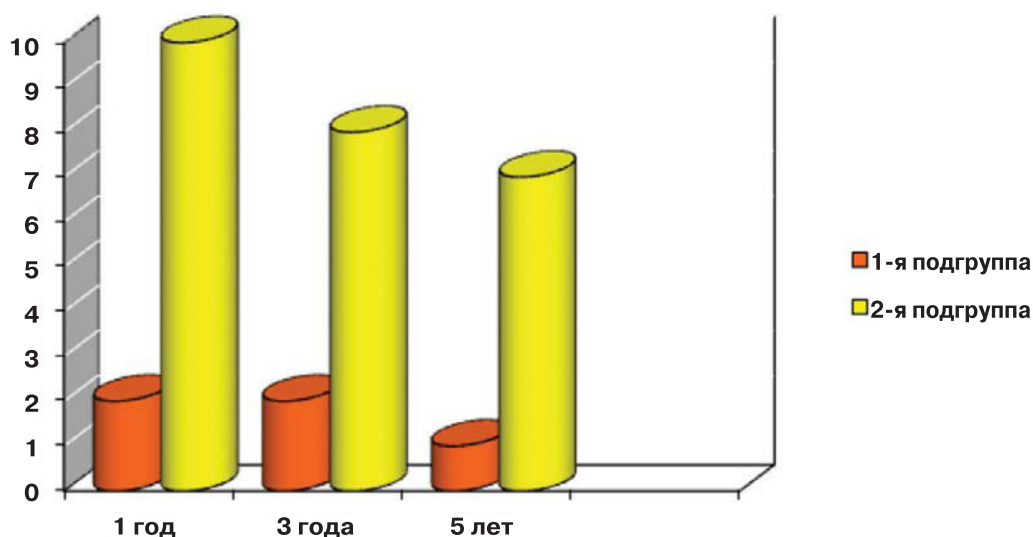


Рис. 3. Результаты безрецидивной выживаемости в контрольной группе.

Результаты лечения мышечно-неинвазивного УР

Группы пациентов		Безрецидивная выживаемость		
		1-й год	3 года	5 лет
Основная группа 69 пациентов	I подгруппа 46 (66.7 %)	38 (82.6 %)	36 (78.2 %)	35 (76 %)
	II подгруппа 23 (33.3 %)	16 (69.5 %)	14 (60.9 %)	13 (56.5 %)
Контрольная группа 22 пациента	I подгруппа 15 (68.2 %)	11 (73.3 %)	9 (60 %)	8 (53.3 %)
	II подгруппа 7 (32.8 %)	4 (57.1 %)	3 (42.9 %)	2 (28.6 %)
Группа сравнения 18 пациентов	I подгруппа 4 (22.2 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	1 (25 %)
	II подгруппа 14 (77.8 %)	10 (71.4 %)	8 (57.1 %)	7 (50 %)

одного — в течение 5 лет. При проведении традиционного хирургического вмешательства безрецидивное течение у больных неинвазивным УР I контрольной подгруппы в течение первого года отмечали в 73.3 %, за 3 года — в 60 %, а за 5 лет — в 53.3 % случаев.

Во II контрольной подгруппе с множественной опухолью рецидив УР регистрировали у 1 пациента через 1,5 мес после ТУР. У 2 пациентов через 3 и 6 мес, а у одного из этих пациентов в течение первого года наблюдали прогрессирование УР, в связи с чем ему была выполнена радикальная цистэктомия. Безрецидивное течение болезни в этой подгруппе имели 57.1 % пациентов за первые 12 мес, 42.9 % — в течение 3 лет и 28.6 % — в течение 5 лет наблюдения (рис. 3).

В контрольной группе у 6 (27.2 %) из 22 пациентов были обнаружены явления цистита и простатита, что потребовало проведения дополнительной противовоспалительной терапии.

Специфическая выживаемость больных мышечно-неинвазивным УР при проведении комплексной терапии, включающей фотодинамику, составила 91 %, пациентов, получавших курсы внутрипузырной ХТ, — 86 % и пациентов, получавших только ТУР мочевого пузыря, — 75 % ($p \leq 0.005$) (см. таблицу).

Выводы

1. Таким образом, использование ФДД и ФДТ в комплексном лечении мышечно-неинвазивного УР, в сравнении с традиционными методами, способствует снижению частоты рецидивирования и повышению специфической выживаемости и качества жизни больных.

2. Представленный метод позволяет в одной процедуре с использованием одного ФС совме-

стить диагностику и терапию, а также повысить радикальность резекции мочевого пузыря путем одновременного визуального контроля зон флюоресценции.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. с. 250 [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V. V., Petrova G.V. editors. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 250. In Russian].
2. Состояние онкологической помощи населению в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. с. 236 [State of cancer care for the population in 2018. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. editors. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 236. In Russian].
3. Мартюв А.Г., Ергаков Д.В., Бойков Н.А., Поминальная В.М., Соломатников И.А. Отдаленные результаты трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря единым блоком. Онкоурология. 2015; 1: 41-49. [Martov A.G., Ergakov D.V., Boikov N.A., Pominalnaya V.M., Solomatnikov I.A. Long-term results of transurethral en bloc removal of bladder tumors. Oncourology. 2015; 1: 41-49. In Russian].
4. Сальникова С.В., Славянская Т.А., Авдонина Н.А. Новые подходы и достижения в лечении рака мочевого пузыря. Международный журнал по иммунореабилитации. 2015; 17(2): 87. [Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Avdonina N.A. New approaches and advances in the treatment of bladder cancer. Int. J. Immunorehabn. 2015; 17(2): 87. In Russian].
5. Сальникова С.В., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Авдонкина Н.А. Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря. Аллергология и иммунология. 2016; 17(1): 21-26. [Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Baldueva I.A., Avdonkina N.A. Innovative technologies in the treatment of bladder cancer. Allergy and immunology. 2016; 17(1): 21-26. In Russian].
6. Luo Y. Blocking IL-10 enhances bacillus Calmette-Guérin induced T helper type 1 immune responses and anti-bladder cancer immunity. Oncoimmunology. 2012; 1(7): 1183-1185. doi: 10.4161/onci.20640
7. Matsumoto K., Noguchi M., Satoh T., Tabata K., Fujita T., Iwamura M. et al. A phase I study of personalized peptide vaccination

for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int.* 2011; 108 (6): 831–838. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09933.x.

8. Matsumoto K., Kikuchi E., Horinaga M., Takeda T., Miyajima A., Nakagawa K. et al. Intravesical interleukin-15 gene therapy in an orthotopic bladder cancer model. *Hum. Gene Ther.* 2011; 22(11): 1423–1432.

9. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braithe F.S., Lorient Y., Cruz C. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014; 515: 558–562. doi: 10.1038/nature13904.

10. Sherif A., Hasan M.N., Marits P., Karisson M., Wingvist O., Thörn M. Feasibility of T-cell-based adoptive immunotherapy in the first 12 patients with advanced urothelial urinary bladder cancer. Preliminary data on a new immunologic treatment based on the sentinel node concept. *Eur. Urol.* 2010; 58: 105–111.

11. Smith S.G., Koppolu B.P., Ravindranathan S., Kurtz S.L., Yang L., Katz M.D. et al. Intravesical chitosan/interleukin-12 immunotherapy induces tumorspecific systemic immunity against murine bladder cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64(6): 689–696.

12. Быстров А. А. и др. Адъювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2007. № 2. [Bystrov A. A. et al. Adjuvant photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Oncourol.* 2007. №2 In Russian]

13. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практич. Онкология.* 2007; 8(4): 204–210. [Gelfond M.L. Photodynamic therapy in oncology. *Practical oncology.* 2007; 8 (4): 204–210. In Russian].

14. Di Stasi S.M., De Carlo F., Pagliarulo V., Masedu F., Verri C., Celestino F. et al. Hexaminolevulinic acid hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2015; 7(6): 339–50. doi: 10.1177/1756287215603274

15. Красновский А.А. Синглетный молекулярный кислород и первичные механизмы фотодинамического действия оптического излучения. *Итоги науки и техники. Современные проблемы лазерной физики. ВНИТИ.* 1990; 3: 63–135 [Krasnovsky A.A. Singlet molecular oxygen and primary mechanisms of photodynamic action of optical radiation. *Results of science and technology. Modern problems of laser physics VNITI.* 1990; 3: 63–135. In Russian].

16. Bogoeva V., Siksjø M., Sæterbø K.G., Melø T.B., Bjørkøy A., Lindgren M. et al. Photodiagnosis Photodyn Ther. Ruthenium porphyrin-induced photodamage in bladder cancer cells. 2016; 1. pii: S1572-1000(16)30012-6. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.012.

17. Балдуева И.А., Новик А.П., Карицкий А.П., Кулева С.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б. и др. Иммунотерапия рака: современное состояние проблемы. *Аллергология и иммунология.* 2015; 16(4): 354–357. [Baldueva I.A., Novik A.P., Karitsky A.P., Kuleva S.A., Nekhaeva T.L., Danilova A.B. et al. Immunotherapy of cancer: current state of the problem. *Allergology and immunology.* 2015; 16(4): 354–357. In Russian].

18. Сениашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергология и иммунология.* 2015; 16(1): 101–107. [Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V., Slavyanskaya T.A., Lomtadze L.V. Apoptosis in immunological processes. *Allergology and immunology.* 2015; 16(1): 101–107. In Russian].

19. Horn T., Laus J., Seitz A.K., Maurer T., Schmid S.C., Wolf P. et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer. *World J. Urol.* 2015; 34(2):181–7. doi: 10.1007/s00345-015-1615-3.

20. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Мяснянкин М.Ю., Новик А.В. и др. Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; 4(58): 23–27. [Gafton G.I., Semiletova Y.V., Anisimov V.V., Gelfond M.L., Myasnyankin M.Yu., Novik A.V. et al. Photodynamic therapy in the surgical treatment of patients with skin melanoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2013; 4(58): 23–27. In Russian].

21. Bracketta C.M., Gollnick S.O. Photodynamic Therapy Enhancement of Anti-Tumor Immunity. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; 10(5): 649–652. doi: 10.1039/c0pp00354a.

22. Gross S.A., Wolfsen H.C. The role of photodynamic therapy in the esophagus Gastrointest. *Endosc. Clin. N. Am.* 2010; 20(1): 35–53.

23. Preise D., Scherz A., Salomon Y. Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011; 10(5): 681–688.

24. Di Stasi S.M., De Carlo F., Pagliarulo V., Masedu F., Verri C., Celestino F. et al. Hexaminolevulinic acid hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2015; 7(6): 339–50. doi: 10.1177/1756287215603274.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

Л.П. Иванченко ^{1*}, С.В. Сальникова¹, В.Е. Гажонова²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR THE ACUTE STAGE OF PEYRONIE'S DISEASE

L.P. Ivanchenko ^{1*}, S.V. Salnikova¹, V.E. Gazhonova²

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: drivanchenko@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день вопрос о лечебной тактике при острой стадии болезни Пейрони остается нерешенным. В работе представлен метод лечения заболевания с применением фотодинамической терапии. В исследование было включено 79 больных с острой стадией болезни Пейрони в возрасте от 28 до 70 лет. Основная группа состояла из 38 пациентов, которым было проведено лечение с использованием фотодинамической терапии. В контрольную группу входил 41 больной. Пациентам этой группы выполнена комплексная терапия, включающая магнитолазерную терапию в комплексе с инъекциями интерферона альфа-2β или верапамила в область индуративного поражения белочной оболочки полового члена. Проведен сравнительный анализ результатов лечения. Показано, что фотодинамическая терапия в лечении острой стадии болезни Пейрони по сравнению с традиционными методами лечения является эффективным, безопасным методом, приводит к значительным сокращениям сроков терапии, предупреждает появление новых очагов индуративной пролиферации белочной оболочки, позволяет снизить частоту пластических корпоропластик.

Ключевые слова: болезнь Пейрони, фотодинамическая терапия, фотодинамическая диагностика, ультразвуковая диагностика, качество жизни.

Abstract

Currently, the management of acute stage of Peyronie's disease is not solved yet. This paper describes the technique for treating this condition which includes photodynamic therapy (PDT). In total 79 patients, aged 28 - 70, with acute Peyronie's disease were taken into the study. There were 38 patients in the main group, who were treated with PDT, and 41 patient in the control group. These patients had complex treatment with magnet-laser therapy and injections of interferon alpha-2β or Verapamil into an indurative lesion of the penile tunica albuginea. A comparative analysis of clinical outcomes was made. It has been shown that photodynamic therapy of the acute stage of Peyronie's disease, if to compare with traditional approaches, is effective and safe and significantly reduces terms of treatment, prevents formation of new lesions of indurative proliferation of the tunica albuginea as well and reduces the incidence of corporoplastic procedures.

Key words: Peyronie's disease, photodynamic therapy, photodynamic diagnostics, ultrasound diagnostics, quality of life.

Ссылка для цитирования: Иванченко Л.П., Сальникова С.В., Гажонова В.Е. Фотодинамическая терапия острой стадии болезни Пейрони. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 22-28.

Болезнь Пейрони (БП), или фибропластическая индурация полового члена, — заболевание, характеризующееся фиброзной мультифокальной структурной дегенерацией белочной оболочки полового члена. БП приводит к образованию фиброзной неэластичной рубцовой ткани белочной оболочки и сопровождается болями при эрекции, эректильной деформацией, иногда — эректильной дисфункцией. Помимо физических симптомов, заболевание оказывает психологическое воздей-

ствие, приводя к клинической депрессии и снижению самооценки мужчины.

В современной научной литературе отмечается заметная вариабельность показателей распространенности БП в зависимости от страны происхождения. Так, распространенность БП среди мужчин по данным проведенных анкетных исследований в Соединенных Штатах составляет от 0.4 до 3.2 %, в Японии — 0.6 %, в Италии — 7.1 %, в Германии — 2.7 %. Показано, что частота встречаемости

заболевания коррелирует с возрастом мужчин — от 1.5 % у мужчин в возрасте 30–39 лет до 6.5 % у мужчин 70 лет [1–3]. По данным П.А. Щеплева и соавт., в России распространенность БП составляет 3–8 % по обращаемости и до 25 % по данным аутопсий [4]. При этом наибольшая распространенность заболевания приходится на возраст 55–60 лет [5, 6].

Формирование бляшек при БП — процесс, который имеет сложную мультифакторную этиологию и включает цепь генетических, структурных и иммунологических звеньев. Большинство исследователей считают, что пусковым механизмом заболевания является травматизация белочной оболочки полового члена различного генеза с последующим развитием аутоиммунных процессов и дисбаланса соотношения коллагена и эластина в tunica albuginea [7–9]. Патоморфологически БП представляет собой локальный воспалительный процесс, сопровождающийся хронической лимфоцитарной и плазмочитарной инфильтрацией белочной оболочки и прилегающей кавернозной ткани, с периваскулярной инфильтрацией в зонах, прилежащих к белочной оболочке [10, 11].

Различают острую, или активную, и хроническую, или стабильную, стадии заболевания. Появление бляшек белочной оболочки с сопутствующим болевым синдромом различной степени выраженности при эрекции, формирование эректильной деформации являются признаками острой стадии заболевания. Для хронической стадии заболевания характерно наличие «зрелых» бляшек, в большинстве случаев — уже сформированной пенильной деформации, отсутствие болевого синдрома. Консервативная терапия эффективна только в острой стадии заболевания.

Вопрос о лечебной тактике острой стадии БП остается одним из самых дискутируемых в урологии. Предлагаемая исследователями консервативная терапия болезни Peyroni весьма вариабельна. Она включает пероральную терапию витамином Е, аминокислотой калия (Potaba), тамоксифеном и колхицином [12–14]. Альтернативно предлагаются прямые инъекции в бляшки стероидов, коллагеназы, верапамила, интерферона-альфа2β [15–21].

Большое распространение получил ионофорез на бляшки с использованием стероидов и верапамила, а также мягкая рентгенолучевая терапия, которую применяют в тяжелых случаях в качестве «противовоспалительного облучения» [22–24]. Из физиотерапевтических процедур положительный эффект отмечен при использовании комбинированной магнитолазерной терапии, ударно-волновой терапии [25–28].

Таким образом, на сегодняшний день, возможно в связи с недостаточным пониманием патоген-

нетических процессов БП, нет единого мнения о тактике терапии острой стадии заболевания. В нашей работе представлен новый подход к лечению острой стадии БП с использованием фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов — фотосенсибилизатора, света и кислорода [29]. Фотодинамическая реакция — это процесс, основанный на световой активации введенного в ткани фотосенсибилизатора и приводящий к высвобождению синглетного кислорода, являющегося высокоактивным биологическим агентом. В результате действия которого происходит фотоповреждение клеток, активация неспецифического иммунитета (фотохемомодификация) микроорганизмов [30].

В последние несколько лет опубликовано огромное количество статей по эффективности фотодинамического воздействия в различных сферах медицинской науки. Лечение онкопатологии стало одним из первых направлений, включивших в свой арсенал ФДТ. При лечении рака ФДТ выгодно отличается от методов традиционной лекарственной и лучевой терапии высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием осложнений, возможностью повторения лечебной процедуры. При минимальной нагрузке на организм эффективность такого лечения очень высока [30]. Известны методики применения ФДТ в лечении длительно не заживающих и ожоговых ран, позволяющие добиться ослабления воспалительной реакции и более раннего развития репаративных процессов [30]. Не так давно показания к применению ФДТ существенно расширились. Причиной тому послужило экспериментальное обоснование возможности использования энергии фотохимических реакций для воздействия на патогенную микрофлору инфекционного очага. Первые положительные результаты были получены при лечении гнойных ран, трофических язв [31] и синуситов [32]. Чуть позже была доказана возможность применения ФДТ для лечения язвенной болезни желудка, в этиопатогенезе которой, согласно современным представлениям, основная роль принадлежит микроорганизму *Helicobacter pylori*. В настоящее время ФДТ с успехом применяется для лечения инфекционно-воспалительных процессов в оториноларингологии, гнойной хирургии, гинекологии, урологии, фтизиопульмонологии и других областях. В литературе имеются сведения об эффективности применения ФДТ в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется подавлением роста атеросклеротических бляшек [33]. Было показано, что ФДТ воздей-

ствуется непосредственно на клетки, находящиеся в интимальном утолщении сосудистой стенки [34], оказывая неспецифическое противовоспалительное действие [35].

В нашей работе выявление статистически значимого накопления фотосенсибилизатора в ткани фибропластической индукции белочной оболочки полового члена по сравнению с интактной белочной оболочкой позволило разработать эффективный способ стабилизации индуктивного процесса активной стадии БП с использованием ФДТ.

Материалы и методы

Целью настоящего исследования явились разработка методики и изучение эффективности терапии БП с использованием ФДТ у пациентов с острой стадией болезни Пейрони.

Анализируемая клиническая группа состояла из 79 больных с острой стадией БП. Средний возраст больных составил 52.7 ± 1.45 года с колебанием от 28 до 70 лет. Длительность заболевания составляла от 3 мес до 4 лет. У 8 пациентов в анамнезе была контрактура Дюпюитрена, у 5 — компенсированный сахарный диабет.

Всем больным выполняли общеклиническое обследование: клинический анализ мочи, клинические и биохимические анализы крови. У всех пациентов были исключены инфекции, передаваемые половым путем. В комплексное обследование всех пациентов с целью диагностики стадии БП входило проведение ультразвуковой фармакодоплерографии полового члена. 23 пациентам была выполнена МРТ полового члена с введе-

нием контрастного препарата на фармакостимулируемой эрекции. Сопоставление данных УЗИ с МР-томографией полового члена позволило разработать метод комплексного ультразвукового исследования полового члена с применением методик ультразвуковой ангиографии, позволяющий визуализировать локальную васкуляризацию зоны поражения белочной оболочки с кровотоком низкорезистентного спектра, соответствующую воспалительному перипроцессу, выявление которого является общепринятым признаком острой стадии БП [36–38].

Было показано, что:

1) признаками острой стадии БП по данным комплексного УЗИ являются наличие зоны поражения белочной оболочки в виде ее утолщения без выраженной акустической тени, с локальной васкуляризацией 1-й или 2-й градации и индексом периферической резистентности кровотоку в сосудах перифокальной зоны $ИР \leq 0.53$.

Информативность метода: чувствительность — 95 %, специфичность — 97 %.

2) признаками хронической стадии БП являются наличие плотной гиперэхогенной бляшки с локальной васкуляризацией 1-й градации с $ИР > 0.53$.

Информативность метода: чувствительность — 97 %, специфичность — 95 %.

Установление стабильной стадии заболевания, подтвержденное данными УЗ-ангиографии полового члена на фоне фармакостимулированной эрекции (алпростадил 10 мг), служило основанием для прекращения курса терапии.

Наблюдаемые больные с острой стадией БП были разделены на 2 группы в зависимости от при-

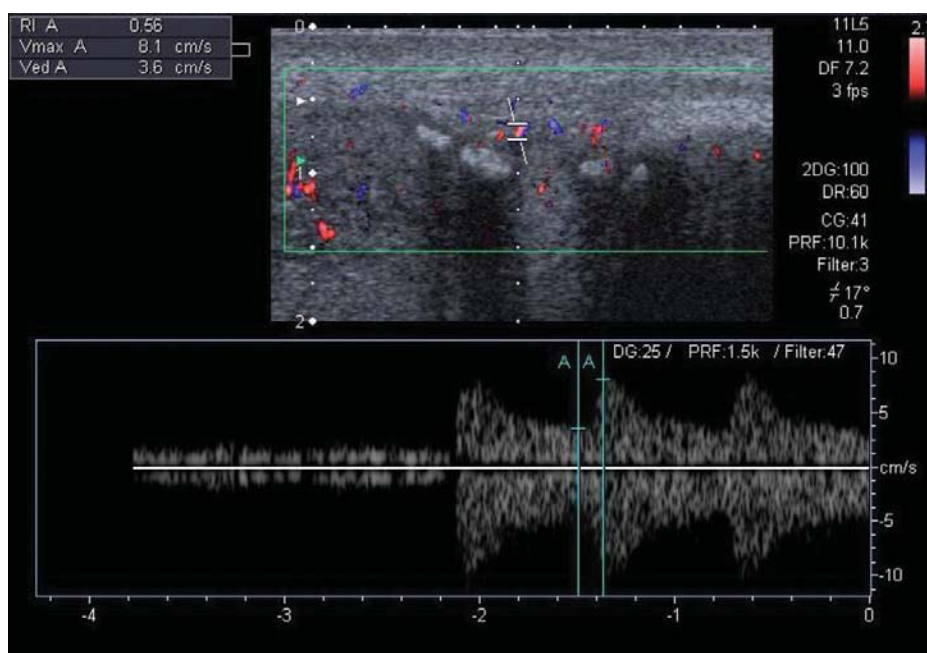


Рис. 1. Режим Dynemic flow. Количественная гемодинамическая оценка сосудов зоны поражения белочной оболочки.

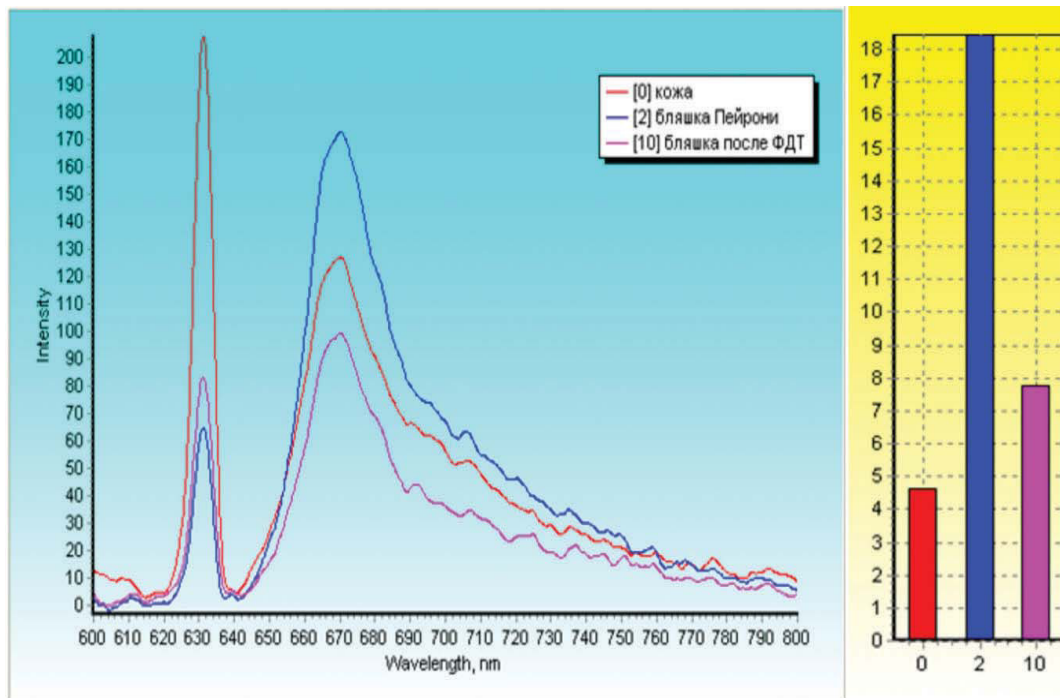


Рис. 2. Спектроскопические диаграммы накопления ФС в бляшках до и после проведения ФДТ.

мененной тактики лечения. В основную группу вошли 38 мужчин, получивших ФДТ. В контрольной группе (41 человек) проведен курс магнитолазерной терапии в комплексе с инъекциями интерферона альфа-2 β или верапамила в область фибропластической индукции белочной оболочки полового члена (ретроспективный анализ результатов лечения в рамках диссертационной работы «Диагностика и лечение острой стадии болезни Пейрони» Иванченко Л.П., 2007 г.).

Больные обеих групп получали витамин Е (600 МЕ/сут) и иммунокорригирующую терапию.

Непосредственные результаты терапии оценивали через 1 мес. после ФДТ в основной группе и каждые 3 нед в контрольной группе.

В качестве источника света при проведении ФДТ применяли диодный лазерный аппарат «Милон-Лахта» (длина волны 662 ± 3 нм) с мощностью излучения 2.6 Вт. ФДТ начинали после про-

ведения диагностической лазерной спектроскопии (ЛЭСА-01 «БИОСПЕК»), при которой у всех больных основной группы была подтверждена терапевтическая концентрация фотоселективного препарата (ФС) в зоне поражения белочной оболочки полового члена (рис. 2).

ФС (хлорин Е6) вводили за 3 ч до облучения. Световая энергия, подаваемая на зоны проекции индуктивного поражения белочной оболочки с подтвержденным накоплением ФС, составляла от 30 до 50 Дж/см². Плотность мощности составляла 0.3–0.5 Вт/см². Облучение выполняли дистанционно световодом с микролинзой на дистальном конце. Границы зон перифокального воспаления, соответствующие областям индуктивного поражения белочной оболочки, непосредственно перед облучением определялись с помощью светодиодного видеофлуоресцентного устройства УФФ-630/675-01-БИОСПЕК (рис. 3).

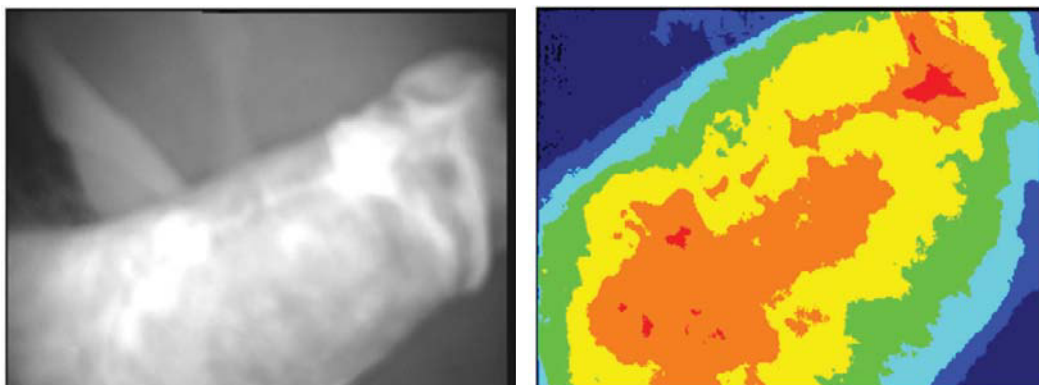


Рис. 3. Визуализация активной флуоресценции в области проекций индуктивного поражения белочной оболочки (в белом свете, компьютерное картирование).

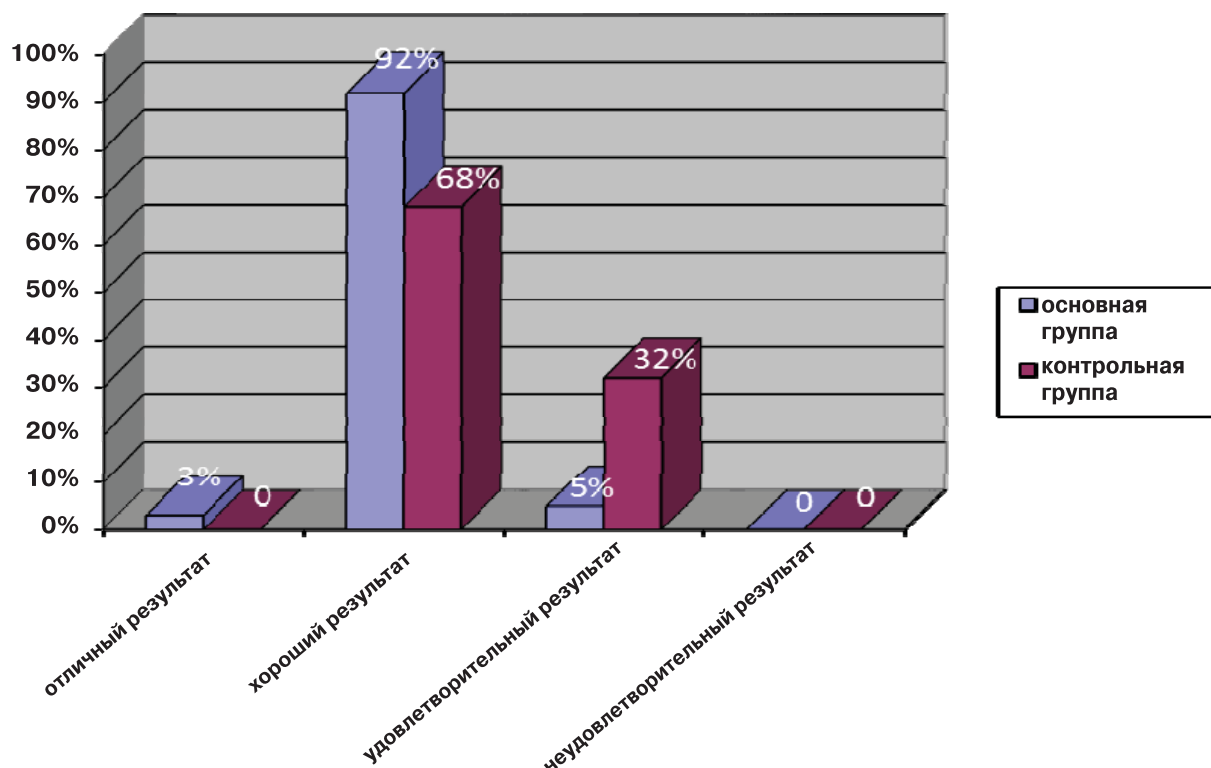


Рис. 4. Оценка результатов лечения пациентов обеих групп.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивали как:

- отличные (исчезновение боли и эректильной девиации, исчезновение фиброзной бляшки);
- хорошие (исчезновение боли, уменьшение угла деформации полового члена при эрекции, уменьшение в размерах или изменение плотности фиброзной бляшки);
- удовлетворительные (исчезновение болевого синдрома);
- неудовлетворительные (полное отсутствие эффекта от проведенного лечения).

Оценка результатов лечения в исследуемых группах больных по приведенным выше критериям представлена на рис. 4.

У 36 больных основной группы стабилизация индуративного процесса была установлена через 4 нед после сеанса ФДТ. Повторный сеанс ФДТ потребовался только 2 больным с сопутствующим сахарным диабетом. Полное исчезновение бляшек и деформации отметили у 1 больного этой группы с первично-выявленной эректильной деформацией до 30°.

За время лечения ни у одного из пациентов основной группы не отмечено побочных эффектов ФДТ. В контрольной группе у 12 пациентов было установлено появление новых областей поражения белочной оболочки в течение курса лечения. В основной группе подобных наблюдений не отмечено.

Уменьшение толщины пораженных отделов белочной оболочки после курса терапии отмечалось

Таблица 1

Сравнительная характеристика эффективности консервативного лечения по изменению среднего угла эректильной деформации в зависимости от первично-выявленной деформации

Группы больных	Угол деформации	Средний угол деформации		Снижение угла деформации
		до лечения	после лечения	
Основная (n = 38)	До 30° (n = 20)	22.5±0.2°	4.4±0.3°	80 %
	От 30° до 60° (n = 16)	35.8±0.7°	13.8±0.7°	61.5 %
	Более 60° (n = 2)	70±0.3°	60±0.8°	14.2 %
Контрольная (n = 41)	До 30° (n = 26)	23.3±0.5°	13.8±1.25°	40 %
	От 30° до 60° (n = 15)	31.7±0.6°	25.2±2.7°	21.1 %
	Более 60° (n = 0)	-	-	-

у всех больных, тогда как уменьшение протяженности зоны поражения белочной оболочки к концу курса лечения - только у 28 (68 %) больных контрольной группы и 32 (84 %) - основной.

Курсовая длительность терапии больных в основной группе составила 1.3 ± 0.2 мес., в контрольной группе - 2.5 ± 0.3 мес.

Эффективность терапевтической коррекции угла пенильной деформации при эрекции в обеих сравниваемых группах зависела от степени первично-выявленной деформации и была максимальной при угле до 30° , прогрессивно снижаясь в группах с более выраженной деформацией. При этом эффективность консервативной терапии в основной группе при эректильной деформации до 30° и от 30 до 60° превышала эффект в контрольной группе с такими же категориями выраженности деформации практически в 2 раза (см. таблицу).

После завершения курса консервативной терапии все больные отмечали исчезновение боли. Жалобы на сохранение неприятных ощущений при коитусе после установления стабильной стадии заболевания предъявляли больные основной группы с сохраняющейся эректильной деформацией 60 и 30° , и 5 больных контрольной группы с сохраняющейся эректильной деформацией более 45° , которым впоследствии было проведено оперативное лечение.

Хирургические методы коррекции пенильной деформации после установления стабильной стадии БП были применены у 10 больных контрольной группы и у 2 больных основной группы.

Заключение

Использование ФДТ является перспективным, современным, эффективным и безопасным методом терапии острой стадии БП. В сравнении с традиционными методами лечения фотодинамика приводит к значительным сокращениям сроков терапии, уменьшению эректильной деформации, предупреждает появление новых очагов индуктивной пролиферации белочной оболочки, позволяет снизить частоту пластических корпоропластик и улучшает качество жизни пациентов. В работе впервые показана возможность использования и разработана методика ФДТ в лечении острой стадии БП. Доказанная высокая эффективность и безопасность метода обуславливают необходимость его дальнейшего изучения.

Литература

1. Sommer F., Schwarzer U., Wassmer G., Bloch W., Braun M., Klotz T. et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int. J. Impot. Res.* 2002; 14(5): 379-83.

2. Al-Thakafi S., Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5(3): 280-289. doi: 10.21037/tau.2016.04.05.

3. Ostrowski K.A., Gannon J.R., Walsh T.J. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease. *Res Rep Urol. Urology.* 2016; 8: 61-70. doi: 10.2147/RRU.S65620

4. Щеплев П.А., Данилов И.А. Колотинский А.Б., Гвасалия Б.Р., Гарин Н.Н. Клинические рекомендации. Болезнь Пейрони. Андрология и генитальная хирургия. 2007; 1: 55-58 [Sheplev P.A., Danilov I.A., Kolotinsky A.B., Gvasalia B.R., Garin N.N. Clinical guidelines. Peyronie's disease. *Andrology and genital surgery.* 2007; 1: 55-58. In Russian].

5. Sharma K.L., Alom M., Trost L. The Etiology of Peyronie's Disease: Pathogenesis and Genetic Contributions. *Sex. Med. Rev.* 2019; 17: S2050-0521(19)30069-1. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.06.004.

6. Chung E., Gillman M., Rushton D. et al. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. *BJU Int.* 2018; 122(5): 42-49.

7. Mulhall J.P., Schiff J., Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J. Urol.* 2006; 175(6): 2115-2118.

8. El-Sakka A.I., Salabas E., Dinçer M., Kadioglu A. The pathophysiology of Peyronie's disease. *Arab. J. Urol.* 2013; 11: 272-277. doi: 10.1016/j.aju.2013.06.006

9. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: ГЭОТАР. Медиа. 2017. с. 544. [Urology. Russian clinical guidelines. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D. Yu. editors Moscow: GEOTAR. Media; 2017. p. 544. In Russian].

10. Punjani N., Stern N., Brock G. Characterization of Septal and Punctate Scarring in Peyronie's Disease. *Urology.* 2018; 118: 87-91. doi: 10.1016/j.urol.2018.05.014.

11. Gonzalez-Cadavid N.F., Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2005; 2(6): 291-297.

12. Paulis G., Brancato T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012; 11: 48-57.

13. Safarinejad M.R., Hosseini S.Y., Kolahi A.A. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2007; 178(4): 1398-1403.

14. Shindel A.W., Bullock T.L., Brandes S. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: A nationwide survey. *J. Sex. Med.* 2008; 5: 954-964.

15. Safarinejad M.R. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Impot. Res.* 2004; 16(3): 238-243.

16. Trost L.W., Ates E., Powers M. et al. Outcomes of intralesional interferon- α 2B for the treatment of Peyronie disease. *J. Urol.* 2013; 190(6): 2194-2199.

17. Jordan G.H. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: A prospective, single-center, non-placebocontrolled study. *J. Sex. Med.* 2008; 5: 180-187.

18. Smith J.F., Walsh T.J., Lue T.F. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20: 445-459.

19. Levine L.A., Goldman K., Greenfield J. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J. Urol.* 2002; 168: 621-626.

20. Bennet N.E., Guhring P., Mulhall J.P. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *J. Urol.* 2007; 69: 1181-1184.

21. Gelbard M., Goldstein I., Hellstrom W.J. et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the

treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J. Urol.* 2013; 190: 199-207.

22. Stewart C.A., Yafi F.A., Knoedler M. et al. Intralesional Injection of Interferon- α 2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. *J. Urol.* 2015; 194: 1704-1707.

23. Di Stasi S.M., Giannantonio A., Stephen R.L., Capelli G., Giurioli A., Jannini E.A. et al. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J. Urol.* 2004; 171: 1605-1608.

24. Greenfield J.M., Shah S.J., Levine L.A. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J. Urol.* 2007; 177: 972-975.

25. Di Mauro M., Russo G.I., Cocci A., Di Maida F., Cito G., Mondaini N. et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy in Peyronie's Disease: Clinical Efficacy and Safety from a Single-Arm Observational Study. *World J. Mens. Health.* 2019; 37(3): 339-346. doi: 10.5534/wjmh.180100.

26. Мазо Е.Б., Муфазед М.Л., Иванченко Л.П., Калашикова Е.А., Терехов С.М. Консервативное лечение болезни Пейрони в свете новых патогенетических данных. *Урология.* 2006; 2: 31-37 [Mazo E.B., Mufaged M.L., Ivanchenko L.P., Kalashnikova E.A., Terekhov S.M. Conservative treatment of Peyronie's disease in the light of new pathogenetic data. *Urology.* 2006; 2: 31-37. In Russian].

27. Жуков О.Б., Васильев А.Э., Новиков М.Е. Повышение эффективности консервативной терапии болезни Пейрони. *Андрология и генитальная хирургия.* 2018; 19(4): 26-32 [Zhukov O.B., Vasiliev A.E., Novikov M.E. Improving the effectiveness of conservative therapy for Peyronie's disease. *Andrology and genital surgery.* 2018; 19(4): 26-32. In Russian].

28. Fojecki G.L., Tiessen S., Osther P.J. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J. Urol.* 2017; 35: 1-9. doi: 10.1007/s00345-016-1834-2.

29. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучев В.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск.* 2013; 22(3): 115-123 [Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchnev V.V. Photodynamic therapy: results and future directions. *Radiation and risk.* 2013; 22(3): 115-123. In Russian].

30. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии. *Лазерная медицина.* 2002; 6(1): 4-8 [Stranadko E.F. Historical sketch of the development of photodynamic therapy. *Lasers in medicine.* 2002; 6(1): 4-8. In Russian].

31. Странадко Е.Ф., Коробов У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей. *Хирургия.* 2000; 9: 67-70 [Stranadko E.F., Koraboev U.M., Tolstykh

M.P. Photodynamic therapy for purulent soft tissue diseases. *Surgery.* 2000; 9: 67-70. In Russian].

32. Емельяненко Л.А., Блоцкий А.А. Иммунобиохимическая оценка эффективности фотодинамической и антиоксидантной терапии больных хроническими синуситами. *Новости отоларингологии и логопатологии.* 2001; 2: 54-56 [Emelianenko L.A., Blotsky A.A. Immuno-biochemical evaluation of the effectiveness of photodynamic and antioxidant therapy in patients with chronic sinusitis. *News of Otolaryngology and Speech-language Pathology.* 2001; 2: 54-56. In Russian].

33. Возовиков И.Н. Возможности использования фотодинамической терапии для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиологический вестник.* 2006; 1: 13 [Vozovikov I.N. Possibilities of using photodynamic therapy for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Cardiology bulletin.* 2006; 1: 13. In Russian].

34. Heckenkamp J., Adili F., Kishimoto J., Koch M., Lamuraglia G.M. Local photodynamic action of methylene blue favorably modulates the postinterventional vascular wound healing response. *J. Vasc. Surg.* 2000; 31: 1168-1177.

35. Overhaus M., Heckenkamp J., Kossodo S., Leszczynski D., LaMuraglia G.M. Photodynamic therapy generates a matrix barrier to invasive vascular cell migration. *Circ. Res.* 2000; 86: 334-340.

36. Патент на изобретение РФ №229166 Мазо Е.Б., Иванченко Л.П., Зубарев А.В., Гажонова В.Е. [Patent for invention of the Russian Federation № 229166 Mazo E.B., Ivanchenko L.P., Zubarev A.V., Gazhonova V. E. In Russian].

37. Гажонова В.Е., Иванченко Л.П., Мазо Е.Б., Зубарев А.В. Возможности УЗ-ангиографии в мониторинге консервативного лечения болезни Пейрони. *Медицинская визуализация.* 2006; 1: 74-81 [Gazhonova V.E., Ivanchenko L.P., Mazo E.B., Zubarev A.V. Possibilities of ultrasound angiography in monitoring conservative treatment of Peyronie's disease. *Journal Medical Imaging.* 2006; 1: 74-81. In Russian].

38. Гажонова В.Е., Мазо Е.Б., Зубарев А.В., Иванченко Л.П. Возможности эхографии в диагностике острой стадии болезни Пейрони. *Ультразвуковая диагностика.* 2005; 4: 18-24 [Gazhonova V.E., Mazo E.B., Zubarev A.V., Ivanchenko L.P. Possibilities of echography in the diagnosis of acute stage of Peyronie's disease. *Journal Ultrasound Diagnostics.* 2005; 4: 18-24. In Russian].

ТАРГЕТНАЯ БИОПСИЯ ПРОСТАТЫ ПОД НАВИГАЦИЕЙ ГИСТОСКАНИНГА

Е.Ю. Емельянова^{1*}, А.А. Павловичев¹, С.В. Сальникова¹, А.В. Зубарев^{1,2}

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

TARGETED PROSTATE BIOPSY UNDER HISTOSCANNING NAVIGATION

E.Yu. Emelyanova^{1*}, A.A. Pavlovichev¹, S.V. Salnikova¹, A.V. Zubarev^{1,2}

¹Clinical hospital No1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academe of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: 210786@bk.ru

Аннотация

В статье представлены результаты ретроспективного анализа данных 35 пациентов, которым было проведено комплексное ультразвуковое обследование, выполнена трансректальная биопсия простаты и в последующем радикальная лапароскопическая простатэктомия. Целью данной работы явилось изучение диагностических возможностей когнитивной таргетной биопсии простаты под навигацией гистосканинга. В результате проведенного анализа авторы пришли к выводу, что когнитивная таргетная биопсия под навигацией гистосканинга повышает выявляемость рака предстательной железы на более ранних стадиях, когда значения ПСА у пациентов не повышены или находятся в пределах «серой зоны».

Ключевые слова: предстательная железа, гистосканинг, таргетная биопсия, рак простаты.

Abstract

The authors discuss results of retrospective analysis of 35 patients who had complex ultrasound examination, transrectal prostate biopsy and further, radical laparoscopic prostatectomy. Purpose: to study diagnostic potentials of cognitive targeted prostate biopsy sampling under histoscanning navigation. It has been concluded that cognitive targeted biopsy sampling under histoscanning navigation improves the detection of prostate cancer at earlier stages when PSA values in patients are not increased or are within the "grey zone".

Key words: prostatic gland, histoscanning, targeted biopsy, prostate cancer.

Ссылка для цитирования: Емельянова Е.Ю., Павловичев А.А., Сальникова С.В. Зубарев А.В. Таргетная биопсия простаты под навигацией гистосканинга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 29-32.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин России и занимает 2-е место в общей структуре онкозаболеваемости. РПЖ составляет 14.9 % среди всех опухолей мочеполовой системы. Согласно данным медицинской статистики, распространенность РПЖ в России неуклонно растет — с 116.1 на 100 000 населения в 2014 г. до 162.2 в 2018 г. [3].

Для диагностики рака предстательной железы традиционно используется комбинация различных методов исследования: это определение в крови простатспецифического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование. Вместе с тем ни одно из них не является строго специфичным для рака простаты. Окончательный диагноз рака предстательной железы ставят только после морфологи-

ческого подтверждения наличия злокачественных клеток.

Обычно клеточный материал получают с помощью «слепых» биопсий трансректальным или трансперинеальным доступом. Сегодня, чтобы повысить информативность классической мультифокальной биопсии, предложено использовать технологию «фьюжн» [4, 5], когда биопсия простаты производится под ультразвуковым наведением в конкретную патологическую точку, указанную с помощью магнитно-резонансной томографии [6-8]. Мы также использовали ультразвуковое наведение биопсийной иглы, но в патологическую точку простаты, указанную на карте гистосканирования. Изучению диагностических возможностей таргетной биопсии простаты под навигацией гистосканинга посвящен рассматриваемый в статье материал.

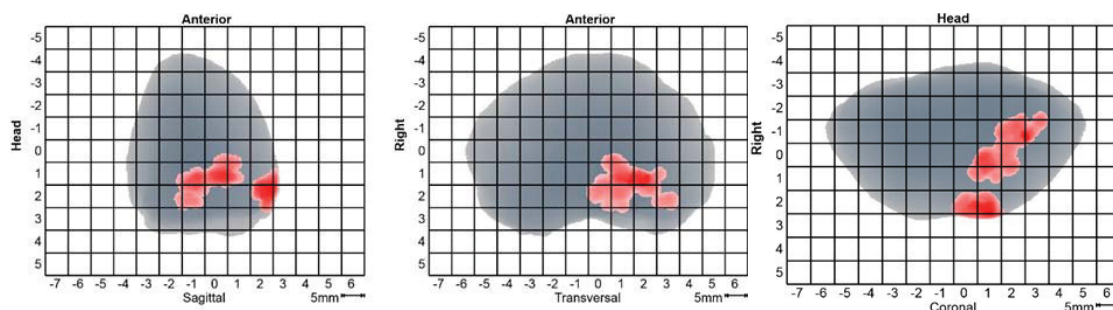


Рис. 1. Карта простаты в виде координатной сетки, нанесенной на ультразвуковое изображение.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 отобранных пациентов, у которых была выполнена прицельная биопсия патологических участков простаты. Причем анализу подверглись только патологические участки, выявленные при гистосканировании, с последующим их патоморфологическим исследованием. Все исследования были проведены на базе отделения урологии ФГБУ «КБ №1» УД Президента РФ за период с сентября 2017 г. по октябрь 2019 г. Средний возраст пациентов составил 60.5 года. Средний уровень общего ПСА крови составил 4.8 нг/мл (от 3.69 до 10.2 нг/мл). В ходе обработки ультразвуковых изображений компьютерной системой «Гистосканинг» автоматически создавались три проекции предстательной железы: поперечная, сагиттальная и фронтальная и 3D-модель простаты, на которой отображались патологически измененные участки в виде сигналов красного цвета [2]. Затем выполнялось построение карты простаты, на которой отображалась точная локализация патологических участков путем наложения на

УЗ-изображение координатной сетки, ориентируясь по всем трем проекциям (рис. 1).

Шаг координатной сетки при построении карты составил 5 мм, что позволяло нам дать более точную информацию по локализации подозрительных участков. В протоколе гистосканирования указывался как общий объем патологических очагов, так и отдельно расположенных участков [1].

При оценке полученных в ходе гистосканирования данных наличие или отсутствие опухолевого процесса устанавливалось по наличию измененного сигнала в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0.5 см^3 [6]. Данное значение является референсным для нормальной ткани предстательной железы. Выявленные патологические участки с помощью специальной компьютерной программы маркировались «таргетными» метками. В зависимости от размера участков количество таргетных меток колебалось от 1 до 2. При небольшом размере участка ставилась 1 метка в центре подозрительного участка, при объеме участка более 1.0 см^3 ставились 2 метки, также наибо-

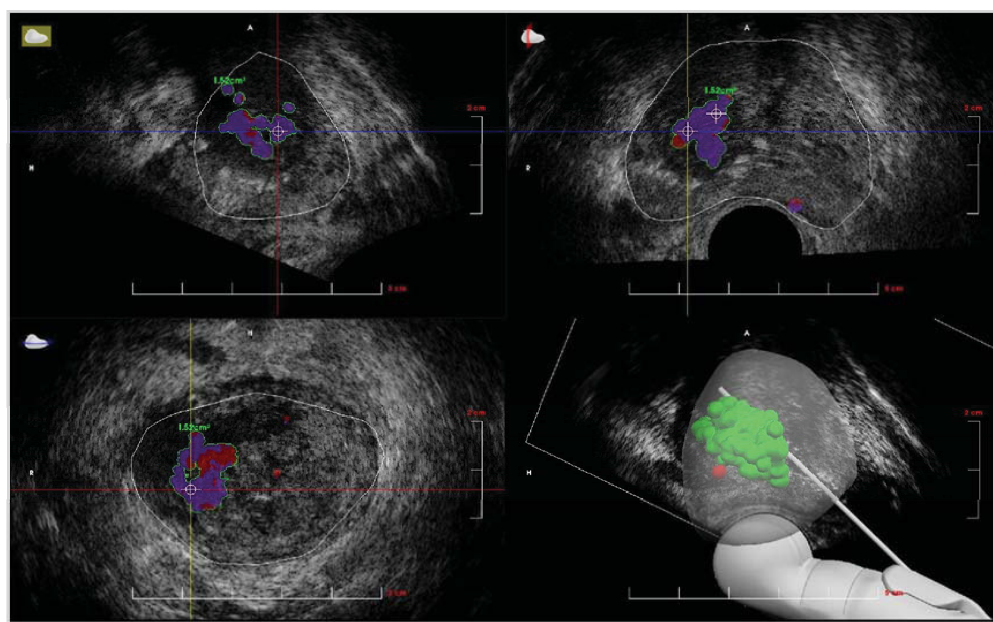


Рис. 2. Таргетные метки, установленные в правой доле предстательной железы. Участок патологической интенсивности объемом 1.52 см^3 .

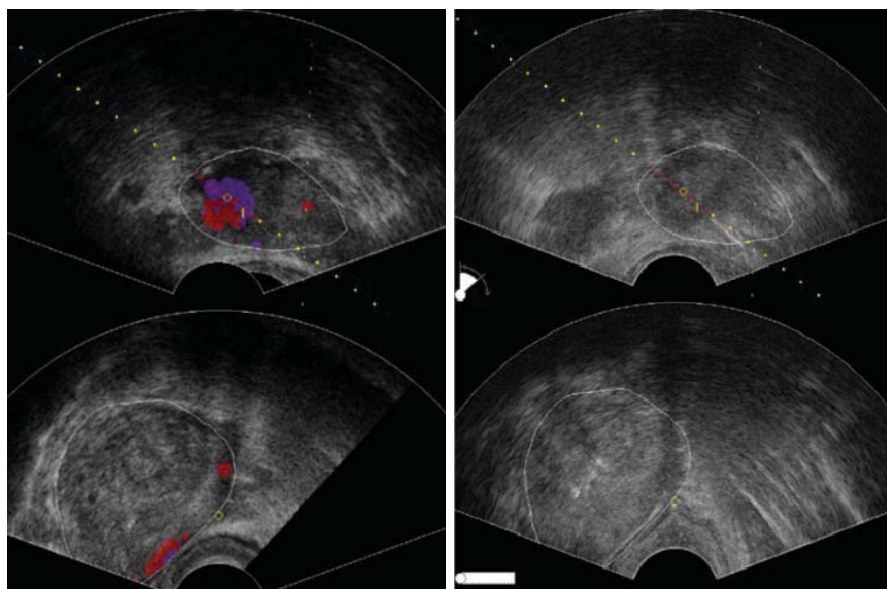


Рис. 3. Направляющая линия на сагиттальной и фронтальной проекции на аппарате гистосканинга.

лее приближенные к центральным отделам очага (рис. 2).

Сопоставляя контуры предстательной железы в двух проекциях — сагиттальной и фронтальной, выбирали оптимальную плоскость сечения относительно зоны интереса. Далее появлялась направляющая линия, которая проходила через установленную таргетную метку и показывала ход биопсийной иглы (рис. 3).

Проекция таргетной метки должна проходить в середине режущей поверхности иглы. Убедившись в совпадении двух изображений в режиме реального времени, врач-уролог проводил таргетную биопсию. Далее, после получения биопсийного материала из выбранного нами участка выполнялась стандартная биопсия по мультифокальной методике из 12 точек. В итоге мы получали максимальный забор клеток. Количество пункций варьировало от 13 до 14 в зависимости от количества и объема дополнительных маркированных точек. Выполнение биопсии в соответствии со схемой расположения мест пункций предстательной железы давало возможность в дальнейшем сопоставить данные гистосканирования и морфологического исследования. Окончательному анализу в данной работе подверглись только данные прицельных биопсий, полученных под контролем.

Результаты и обсуждение

Ретроспективно были проанализированы данные 35 пациентов, которым было проведено комплексное ультразвуковое обследование, включая гистосканирование, выполнена трансректальная мультифокальная биопсия простаты и в последующем радикальная лапароскопическая простатэк-

томия. Анализу подверглись только 38 участков сигнала патологической интенсивности на ультразвуковых гистограммах, так как в нашем исследовании мы ориентировались только на данные гистосканирования. Участки, которые входили в стандартные места пункции, в обсчет не были включены, за исключением тех случаев, когда эти участки совпадали с данными гистосканирования. На основании морфологического заключения аденокарцинома предстательной железы методом таргетной биопсии была выявлена в 28 столбиках из 38, что составило 73.6%, при этом индекс Глисона составил 3+4 (7) и 3+3 (6). Следует отметить, что у 5 пациентов аденокарцинома (с суммой баллов по шкале Глисона 3+3 (6)) была выявлена только в дополнительных столбиках, при отсутствии злокачественных клеток при стандартной биопсии, что составило 14.2%.

Сопоставление данных, полученных с помощью гистосканирования, с данными прицельной биопсии и патоморфологическим протоколом выявило, что выявляемость РПЖ повышается с 65.7 до 80.0%.

Высокие показатели точности когнитивной таргетной биопсии под навигацией гистосканинга свидетельствуют о новых возможностях ультразвукового метода в локализации и верификации опухолевых очагов в предстательной железе при отсутствии экоструктурных изменений в В-режиме. Это может повысить выявляемость рака предстательной железы на более ранних стадиях, когда значения ПСА у пациентов не повышены или находятся в пределах «серой зоны». Особенно перспективной является эта технология в случаях, когда уже ранее пациенту была выполнена отрицательная биопсия

простаты. Применяя таргетное когнитивное наведение пункционной иглы на подозрительный участок по данным гистосканинга, мы можем у пациентов с ранее уже выполнявшейся биопсией простаты избежать проведения «слепых» дополнительных биопсийных проколов, а у «новых» пациентов взять столбики ткани прицельно.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что мультифокальная биопсия остается обязательным методом диагностики рака предстательной железы, а комбинация с навигационным ассистированием гистосканинга позволяет улучшить выявляемость рака предстательной железы.

Литература

1. Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., Сальникова С.В., Павловичев А.А., Лопырев А.И. и др. Навигационная биопсия предстательной железы с использованием технологии гистосканирования. *Медицинская визуализация*. 2014; 5: 53-64. [Zubarev A.V., Boyarintsev V.V., Fedorova A.A., Salnikova S.V., Pavlovichev A.A., Lopyrev A.I. et al. Navigational prostate biopsy using histoscanning technology. *Medical imaging*. 2014; 5: 53-64. In Russian].
2. Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., Сальникова С.В., Бурделова Н.Н., Емельянова Е.Ю. и др. Инновационная ультразвуковая технология — гистосканирование для поиска рака простаты. *Кремлевская медицина клинический вестник*. 2016; 20-2 [Zubarev A.V., Boyarintsev V.V., Fedorova A.A., Salnikova S.V., Burdelova N.N., Emelyanova E.Yu. et al. Innovative ultrasound technology — histoscanning for prostate cancer search. *Kremlin medicine journal*. 2016; 20-2. In Russian].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *State of cancer care in Russia in 2018*. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center. 2019. In Russian].
4. Кельн А.А., Зырянов А.В., Зотов П.Б. Возможности fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(2):126-130. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Zotov P.B. Possibilities of fusion biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Oncology. Journal P. A. Herzen*. 2019; 8(2):126-130. In Russian]. doi: 10.17116/onkolog20198021126.
5. Невирович Е.С., Шестопалова О.Ю., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш., Матвеева Ю.В. Опыт использования совместной МРТ-УЗИ — прицельной биопсии предстательной железы для диагностики в ней рака. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018; 177(5): 53-57. Neverovich E.S., Shestopalova O.Yu., Yakovenko A.A., Rumyantsev A.Sh., Matveeva Yu.V. Experience of using combined MRI-ultrasound-targeted biopsy of the prostate gland for the diagnosis of cancer in it. *Bulletin of surgery I.I. Grekova*. 2018; 177(5): 53-57. In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-53-57.
6. Cool D.W., Zhang X., Romagnoli C., Izawa J.I., Romano W.M., Fenster A. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204(1): 83-91. doi: 10.2214/AJR.14.12681.
7. Sonmez G., Tombul Ş.T., Demirtaş T., Ozturk F., Demirtaş A. A comparative study has MRI-guided fusion prostate biopsy changed the prostate-specific antigen gray-zone range? *Cureus*. 2019; 11(12): e6329. doi: 10.7759/cureus.6329.
8. Rastinehad A.R., Turkbey B., Salami S.S., Yaskiv O., George A.K., Fakhoury M. et al. Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *J. Urol*. 2014; 191 (6): 1749-1754. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.007.

АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДИКАХ ГИСТЕРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

А.А. Попов¹, Г.З. Ашурова¹, А.А. Коваль¹, Т.А. Чернышенко², А.Д. Идашкин^{1*}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

ADAPTIVE REACTIONS OF AN OBSTETRICIAN -GYNECOLOGIST SURGEON AT VARIOUS HYSTERECTOMY TECHNIQUES IN PATIENTS WITH MORBIDE OBESITY

A.A. Popov¹, G.Z. Ashurova¹, A.A. Koval¹, T.A. Chernishenko², A.D. Idashkin^{1*}

¹Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital With Outpatient Clinic, Moscow, Russia

E-mail: a.idashkin@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить адаптивную систему хирурга, выполняющего гистерэктомию у больных с морбидным ожирением, при роботическом и лапароскопическом доступах. **Материалы и методы.** С 2012 по 2017 г. в отделении эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИИАГ выполнено 200 лапароскопических и 140 робот-ассистированных (РА) гистерэктомий у пациенток с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35). Помимо детального исследования влияния доступа для выполнения хирургического вмешательства на пациенток, нами также изучен наиболее комфортный способ оперативного вмешательства со стороны хирурга (измерение показателей пульса, артериального давления, применение холтера). **Результаты.** Среднее время РА-лапароскопии составило 91 мин. Среднее артериальное давление хирурга до операции составляло 145/80 мм рт.ст., во время операции - 145/90 мм рт.ст., в конце операции - 140/80 мм рт.ст. Пульс составлял 62, 64 и 60 уд. в минуту соответственно. По данным холтера: стандартное отклонение интервала RR (SDNN) составило 99 мс, квадратный корень из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (RMSSD) - 60,4 мс.

При лапароскопическом доступе среднее время операции составляло 75 мин. Среднее артериальное давление хирурга до операции составляло 130/80 мм рт.ст., во время операции - 155/90 мм рт.ст., в конце операции - 150/90 мм рт.ст.. Пульс составлял 60, 84 и 80 уд. в минуту соответственно. По данным холтера: SDNN - 93,4 мс, RMSSD - 92,6 мс. **Заключение.** При выполнении гистерэктомии у пациенток с морбидным ожирением лапароскопическим и роботическим доступами второй является наиболее благоприятным для хирурга.

Ключевые слова: робот-ассистированная лапароскопия, морбидное ожирение, гистерэктомия.

Abstract

Purpose: To study the adaptive system of a surgeon who is performing hysterectomy in patients with morbid obesity using robotic and laparoscopic approaches. **Material and methods.** In 2012-2017, at the department of endoscopic surgery of Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 200 laparoscopic and 140 robot-assisted (RA) hysterectomies were performed in patients with morbid obesity (BMI ≥ 35). The researchers made a detailed investigation on how the type of surgical technique impacts the patient; moreover, they also studied the most comfortable technique for the operating surgeon. The following parameters were analyzed: blood pressure, pulse, Holter monitoring.

Results. At RA surgery, the average surgical time was 91 min. Surgeon's blood pressure before the surgery was 145/80 mm Hg, during the surgery – 145/90 mmHg, at the end – 140/80 mmHg. Pulse was 62, 64 and 60 beats per minute, respectively. By Holter monitoring findings: standard interval deviation RR (SDNN) was 99 mc; RMSSD - 60.4 mc.

At laparoscopic surgery, the average surgical time was 75 min. Surgeon's blood pressure before the surgery was 130/80 mmHg, during the surgery – 155/90 mmHg, at the end – 150/90 mmHg. Pulse was 62, 84 and 80 beats per minute, respectively. By Holter finding: SDNN was 93.4 mc; RMSSD - 92.6 mc.

Conclusion. RA technique is more favorable for a surgeon than laparoscopic one when he/she is operating on for hysterectomy in patients with morbid obesity

Key words: robot-assisted laparoscopy, morbid obesity, hysterectomy.

Ссылка для цитирования: Попов А.А., Ашурова Г.З., Коваль А.А., Чернышенко Т.А., Идашкин А.Д. Адаптивная реакция акушера-гинеколога при разных методиках гистерэктомии у больных с морбидным ожирением. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 33-39.

Ожирение — эпидемия XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в России 40 % населения страдают избыточной массой тела, из них около 6 % приходится на долю морбидного ожирения. Согласно определению Национального института здравоохранения США (NIH), морбидным считается ожирение при ИМТ ≥ 35 и наличии серьезных заболеваний, связанных с ожирением, а также ожирение при ИМТ > 40 вне зависимости от наличия других заболеваний.

Заболеваниями, ассоциированными с ожирением и его негативными последствиями, являются: сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ, остеоартрозы, злокачественные опухоли отдельных локализаций, некоторые репродуктивные нарушения, желчно-каменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, психологическая дезадаптация, социальная дезадаптация [1].

У женщин с ожирением частота развития сложной гиперплазии эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия в 4 раза выше, чем у пациенток с нормальной массой тела [2]. В основе патогенетического варианта заболевания лежит длительная стимуляция эндометрия эстрогенами при отсутствии или недостаточности антипролиферативного влияния прогестерона. По данному сценарию гиперплазия эндометрия развивается у большинства пациенток и сочетается с нарушениями жирового и углеводного обмена.

Тучные пациенты с метаболическим синдромом (в частности, гипертонией и диабетом), которые подвергаются оперативному лечению, имеют повышенный риск периоперационных осложнений и смертности по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [3, 4].

Лапаротомический доступ для тучных людей наиболее неблагоприятен. Согласно имеющимся в литературе данным, обширная травма жировой ткани приводит к значительному увеличению общей травмы, наносимой организму в ходе операции [5–7]. С увеличением показателя ИМТ у женщин, перенесших абдоминальную гистерэктомию, риск инфицирования послеоперационной раны возрастает на 20 % [8]. Особенности послеоперационного периода вынуждают больных соблюдать постельный режим в период до 3 сут [9, 10], что в свою очередь является фактором повышенного риска развития пневмонии, тромбозов и тромбоэмболий [11]. Одной из задач современного медицинского сообщества является поиск наименее инвазивного хирургического доступа. В целом лапароскопическая гистерэктомия по сравнению с открытым доступом имеет лучшие результаты и сопровождается

меньшим количеством осложнений. Лапароскопический доступ приводит к уменьшению кровопотери и длительности пребывания пациенток в стационаре после гистерэктомии [12,13]. Одной из наиболее современных методик выполнения операций является робот-ассистированная хирургия с использованием робота da Vinci® (Intuitive Surgical, США).

В России первая операция на роботе da Vinci® произведена в 2007 г. (Екатеринбург). Сегодня в мире более 3000 комплексов da Vinci® выполняют миллионы уникальных операций. В России интерес к роботизированным системам da Vinci® непрерывно растет. Первая робот-ассистированная гистерэктомия в ГБУЗ МО МОНИИАГ выполнена в сентябре 2013 г., объем операции — пангистерэктомия.

Материалы и методы

С 2012 по 2017 г. в отделении эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИИАГ выполнено 200 лапароскопических и 140 робот-ассистированных гистерэктомий у пациенток с морбидным ожирением (ИМТ ≥ 35).

Показаниями к выполнению гистерэктомий служили: гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — 62.7 %, симптомная миома матки — 21.8 %, доброкачественные образования яичников — 9.6 %, злокачественные заболевания тела матки — 5.9 % (рис. 1).

Принципы инициализации при лапароскопическом и робот-ассистированном доступах были практически идентичны: для создания пневмоперитонеума иглу Вереща ввели под углом 90° в надпупочную область. При наличии лапарото-

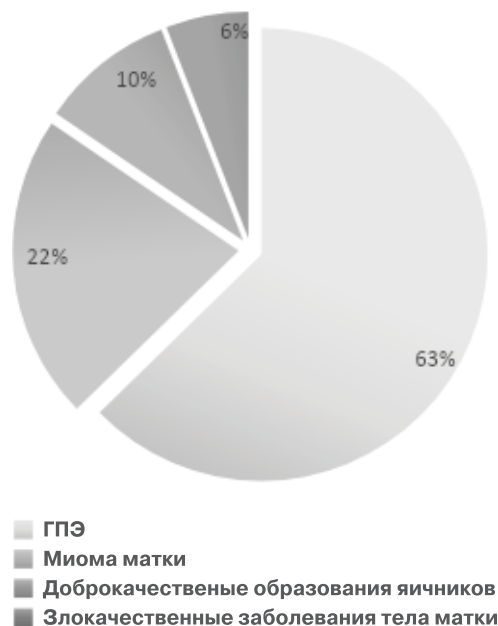


Рис. 1. Распределение показаний к выполнению гистерэктомий.

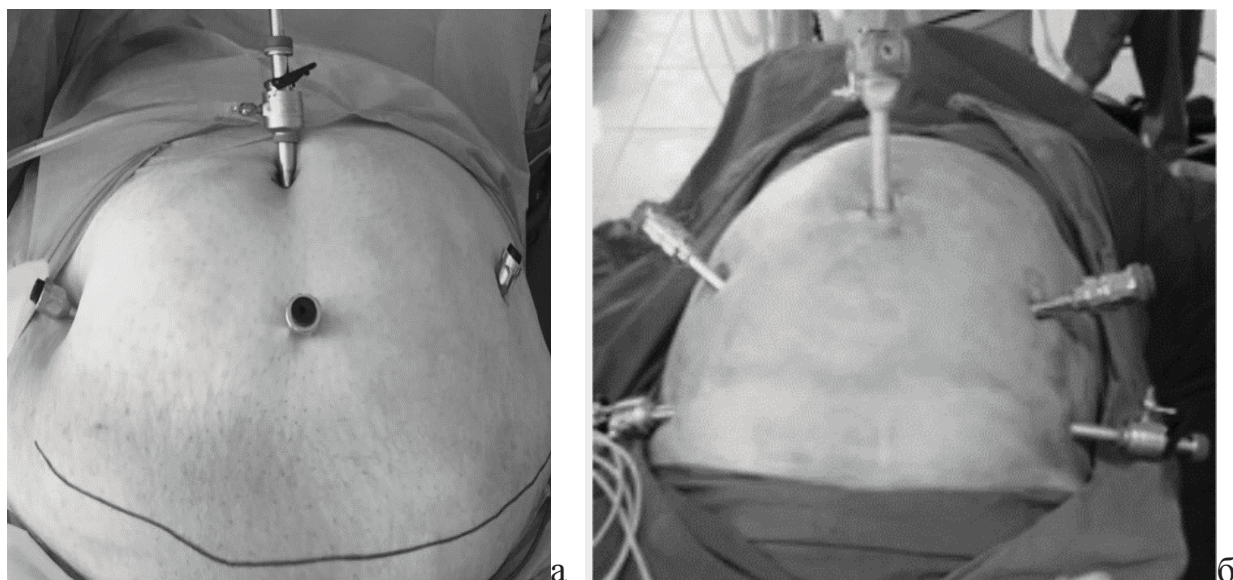


Рис. 2. Расположение троакаров при лапароскопической (а) и робот-ассистированной (б) гистерэктомии.

мических вмешательств ввиду высокой вероятности спаек в околопупочной области наиболее предпочтительной точкой введения иглы Вереша являлась точка Палмера (левый верхний квадрант, на 2 см ниже реберной дуги). После инсуффляции CO_2 (до 20 мм рт.ст.) вводили оптический троакар диаметром 11 мм и устанавливали дополнительные манипуляторы диаметром 6 мм (рис. 2, а) При роботическом доступе толщина оптического троакара составляла 12 мм, троакаров «рук» робота — 8 мм, ассистентского троакара — 6 мм (рис. 2, б). При данном доступе дополнительное время уходило на докинг и введение инструментов. Техника выполнения гистерэктомии была типична.

Любой хирург, независимо от физической подготовки, при выполнении тяжелой операции испытывает стресс и усталость, тем более у пациенток с экстремальной массой тела, которые являются крайне неудобными для хирургии [14].

Факторами неудобства выполнения данных операций являются:

- сложность инициации в связи с висцеральным ожирением;
- ограничения для создания полноценного положения Тренделенбурга из-за наличия экстрагепатальной патологии и как следствие — ограниченный доступ к органам малого таза;
- выполнение лапароскопической операции у больных с ожирением связано с нефизиологическим положением хирурга и требует большей энергозатраты, чем у пациенток с нормальной массой тела.

Также факторами риска стресса хирурга могут быть [15].

- низкий рост хирурга;

- учебные операции;
- женский пол хирурга.

Стрессовое состояние появляется при внешних условиях, к которым организм не адаптирован. Влияние стресса распространяется на все системы организма одновременно. Первыми в ответ на стресс реагируют нервная и эндокринная системы. Для стрессового состояния характерна реакция симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. При «стресс-реакции» из мозговой ткани коры надпочечников под воздействием импульсов симпатической нервной системы высвобождаются катехоламины, которые ускоряют пульс и повышают артериальное давление. Адаптивный эффект катехоламинов также воздействует на сердечно-сосудистую систему (ССС): происходит расширение коронарных сосудов и усиление сократительной способности миокарда [16, 17].

На основании мониторингирования адаптивной реакции (пульс, АД, ЭКГ) изучено состояние хирурга при выполнении гистерэктомий лапароскопическим и роботическим доступами.

Установка холтера была стандартной. Использовался холтер с 7 каналами. В нашем исследовании наиболее эффективными были 2 показателя: SDNN и RMSSD.

SDNN (standard deviation normal to normal interval) - стандартное отклонение интервала RR , который измеряется в миллисекундах, для оценки общей вариабельности сердечного ритма (BCP). Рост данного показателя указывает на усиление автономной регуляции, снижение его связано с усилением симпатической регуляции, которая подавляет активность автономного контура. Резкое снижение обусловлено значительным напряжени-

Показатели адаптивной системы хирурга

Показатели	До операции		Во время операции		После операции	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ЧСС в минуту	62	60	64	84	60	80
	$p=0.96$		$p<0.05$		$p<0.05$	
ЧДД в минуту	18	20	18	22	18	20
	$p=0.99$		$p=1.2$		$p=0.96$	
АД, мм рт.ст.	145/80	130/80	145/90	155/90	140/80	150/90
	$p=0.71$		$p<0.05$		$p=0.29$	

ем регуляторных систем, когда в процесс регуляции включаются высшие уровни управления, что ведет почти к полному подавлению активности автономного холтера. SDNN (стандартное отклонение) отражает повышение симпатического тонуса и достоверно свидетельствует о повышении риска внезапной сердечной смерти.

RMSSD (root mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals) - квадратный корень из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (мс) - показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. Он отражает активность автономного контура регуляции. Чем выше значение, тем активнее звено парасимпатической регуляции.

Также измерялись ЧСС и АД перед операцией, интраоперационно и в послеоперационном периоде. Интраоперационно наблюдения велись в три этапа: 1 — после инсуффляции и введения дополнительных манипуляторов — начальный этап операции; 2 — пересечения маточных сосудов; 3 — после зашивания купола влагалища —завершающий этап операции.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных программ Statistica for Windows v.10 (StatSoft., USA). Сравнительный анализ независимых групп по количественному признаку проведен с помощью критерия Манна—Уитни. Критический анализ значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0.05.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (протокол №81 от 05.11.2015 г.).

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось при 20 робот-ассистированных и 20 лапароскопических гистерэктомиях. Для достоверности клинических результатов оперативные вмешательства в обеих группах проводились одним хирургом.

При проведении данных оперативных вмешательств осложнений, способных увеличить хирургический стресс, не отмечено.

При сравнительном анализе полученных результатов среднее время РА-лапароскопии составляло 91 мин. При лапароскопическом доступе среднее время операции составило 75 мин. Увеличение длительности операции при проведении роботической гистерэктомии было связано с дополнительным временем докинга: подсоединение «рук» робота к манипуляторам.

При роботическом доступе артериальное давление хирурга до операции составляло 145/80 мм рт.ст., во время операции - 145/90 мм рт.ст., в конце - 140/80 мм рт.ст. Пульс составлял 62, 64 и 60 уд. в минуту соответственно (см. таблицу).

По данным холтера SDNN было 99 мс, RMSSD - 60,4 мс.

При лапароскопическом доступе артериальное давление хирурга до операции составляло 130/80 мм рт.ст., во время операции - 155/90 мм рт.ст., в конце - 150/90 мм рт.ст. Пульс составлял 60, 84 и 80 уд. в минуту соответственно. По данным холтера SDNN было 93.4 мс, RMSSD - 92.6 мс.

Средние показатели ЧСС и ЧДД находились в относительно нормальных референсных значениях как при лапароскопических, так и при роботических операциях, и статически достоверных различий между группами не выявлено ($p=1.2$). Однако трехкратное измерение АД доказало, что интраоперационные показатели более близки к общепринятым нормам, чем во II группе (U-критерий Манна—Уитни $p<0.5$).

Показатель SDNN был статистически ниже во время выполнения стандартной лапароскопической операции ($p=0.34$). Это может свидетельствовать о более комфортном состоянии сердечно-сосудистой системы хирурга при выполнении робот-ассистированной лапароскопии. Нам также удалось подтвердить, что показатель RMSSD выше во время лапароскопической гистерэктомии,

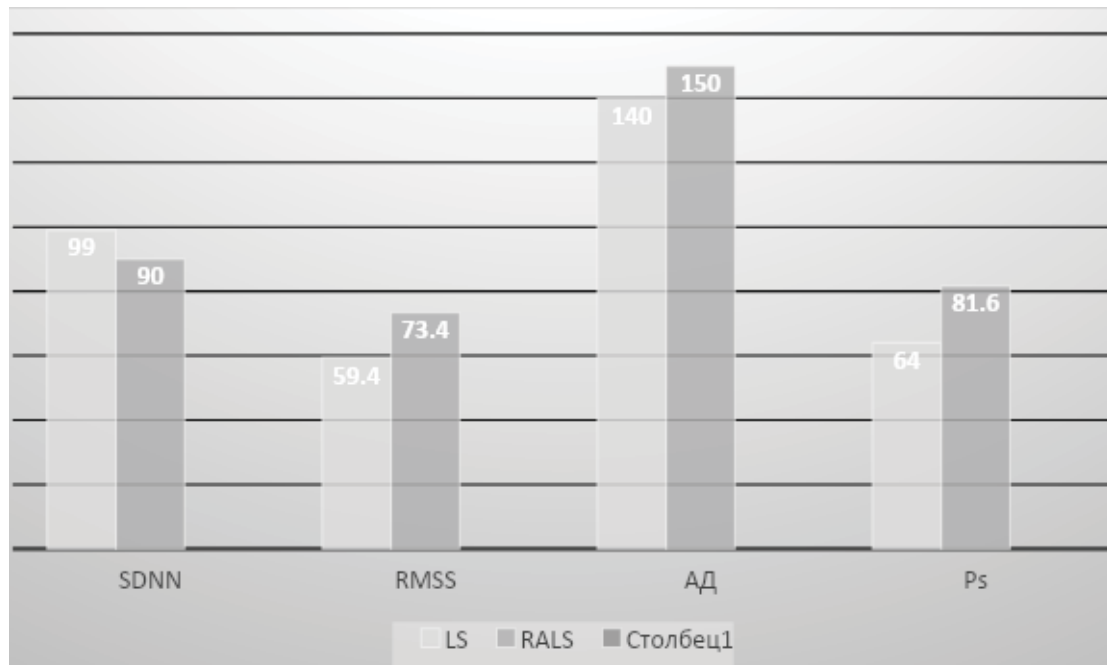


Рис. 3. Сравнение показателей оценки стресса при лапароскопическом и робот-ассистированном доступах.

чем при использовании комплекса da Vinci (статистически значимые различия U -критерий Манна–Уитни $p < 0.05$).

В литературе имеется множество исследований, направленных на поиск оптимального хирургического доступа при выполнении гистерэктомии [18–28]. Некоторые из этих публикаций посвящены оценке влияния ожирения на хирургические исходы у пациенток, подвергшихся тотальной гистерэктомии разными доступами: абдоминальным, лапароскопическим и вагинальным. Существующие исследования показывают, что длительность операции абдоминальной гистерэктомии увеличивается по мере увеличения ИМТ. Так, по данным систематического обзора с включением более 2000 пациенток с морбидным ожирением, перенесших гистерэктомию различным доступом, лапароскопический и вагинальный доступы были связаны с меньшим количеством послеоперационных осложнений и более короткой продолжительностью пребывания в стационаре [29].

Группа ученых из Нидерландов [9] оценивала изменения как когнитивных, так и физических параметров организма при лапароскопической и роботической хирургии. Этот эксперимент был нацелен на оценку того, приносит ли роботическая система пользу хирургу, уменьшая умственный и физический дискомфорт по сравнению со стандартной лапароскопией. Для измерения физических параметров была использована холтеровская система мониторинга. Три физиологических параметра стресса были зарегистрированы с помощью этого устройства. Первый параметр был средним

квадратом последовательных различий между последовательными сердцебиениями (гMSSD). Этот параметр отражает непостоянную частоту сердечных сокращений и тесно связан с дыхательной синусовой аритмией (RSA). Изменения RSA могут отображать изменения активности блуждающего нерва [30]. Если активность блуждающего нерва уменьшается, гMSSD также будет уменьшен, потому что происходит меньше колебательных изменений сердечного ритма. Следовательно, увеличение стресса приведет к снижению гMSSD. В заключение, высокие значения гMSSD отражают низкий уровень стресса. Вторым параметром была средняя частота сердечных сокращений (HRA) участников, зарегистрированных системой амбулаторного мониторинга. Третий зарегистрированный параметр (PER) – время изоволюметрического сокращения. PER – это интервал между началом деполяризации желудочков и открытием полулунных клапанов [31].

Среднее значение гMSSD в группе с роботизированной помощью составило 31.7 мс. Это было значительно выше, чем в стандартной лапароскопической группе, которая имела значение 22.3 мс ($t = -4.0$; $p = 0.01$). Результаты PER также были в пользу роботизированной группы. Среднее значение PER 131.6 мс было зарегистрировано в группе с роботизированной помощью по сравнению со средним значением PER 126.0 мс в стандартной группе ($t = 3.3$; $p = 0.004$). Средний показатель HRA был значительно выше в группе стандартной лапароскопии. Значение 90.5 удара в минуту было зарегистрировано в стандартной группе лапароско-

пии по сравнению со значением 79.9 удара в минуту ($t=5.1$; $p=0.0001$). Таким образом, исследование подтвердило, что роботизированная помощь может значительно снизить физическую нагрузку. Объективные записи устройства системы амбулаторного мониторинга (rMSSD, PEP, HRA) показали, что роботизированная хирургия менее стрессовая, чем стандартная лапароскопия.

Вопрос эргономики во время лапароскопических операций играет важную роль в обеспечении комфорта как для хирурга, так и для пациента. Исследование движения хирурга в режиме реального времени при различных операциях показало, что при лапароскопическом доступе продолжительность статической нагрузки в области шейного отдела позвоночника увеличивается по сравнению с открытой операцией. Лапароскопическая хирургия ввиду перенапряжения мышц способствует повышенному риску развития расстройств опорно-двигательного аппарата [32].

Роботический доступ имеет значимые плюсы для хирурга. При проведении лапароскопии в широкой практике используется оборудование для двухмерной визуализации операционного поля. Хирург вынужден работать в течение нескольких часов в неудобной позе, что может привести к таким последствиям, как онемение конечностей, боль и спазм мышц, миозит плечевых и спинных мышц, физическое перенапряжение опорно-двигательной и зрительной систем, общее нервно-эмоциональное истощение организма. Условия роботизированной техники позволяют избежать вышеуказанных осложнений, так как хирург оперирует в положении сидя, не испытывая избыточной физической нагрузки при проведении операции.

При проведении робот-ассистированных операций адаптивная система хирурга находится в более комфортных условиях, а восстановление энергозатрат организма в послеоперационном периоде происходит быстрее.

Вывод

Внедрение в эндоскопическую хирургию системы da Vinci® облегчило проведение операции пациентам, страдающим избыточной массой тела. По сравнению со стандартной лапароскопией робот-ассистированная хирургия имеет ряд преимуществ. Помимо очевидных удобств, поведение адаптивной системы хирурга при проведении операции с помощью робота у больных с экстремальной массой тела является наиболее адекватным.

Робот-ассистированная гистерэктомия у больных с морбидным ожирением может оптимизировать состояние хирурга во время операции и обе-

спечить более быстрое восстановление адаптивной системы после проведения операции.

Литература

1. Holub Z., Jabor A., Kliment L., Fischlová D., Wágnerová M. *Laparoscopic hysterectomy in obese women: clinical prospective study.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98: 77–82. doi: 10.1016/S0301-2115(00)00565-0.
2. Gunderson C.C., Java J., Moore K.N., Walker J.L. *The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study.* *Gynecol Oncol.* 2014; 133(1): 23–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.041.
3. Glance L.G., Wissler R., Mukamel D.B., Li Y., Diachun C.A., Salloum R. et al. *Perioperative Outcomes Among Patients With the Modified Metabolic Syndrome Who Are Undergoing Noncardiac Surgery.* *Anesthesiology.* 2010; 113(4): 859–72. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181eff32e.
4. Van Weelden W.J., Gordon B.B.M., Roovers E.A., Kraayenbrink A.A., Aalders C.I.M., Hartog F. *Perioperative surgical outcome of conventional and robot-assisted total laparoscopic hysterectomy.* *Gynecol Surg.* 2017; 14(1): 5. doi: 10.1186/s10397-017-1008-2.
5. Ersoy E., Evliyaoglu Ö., Erol O., Ersoy A.O., Akgül M.A., Haberal A. *Effects of the morbid obesity and skin incision choices on surgical outcomes in patients undergoing total abdominal hysterectomy.* *Turk J Obstet Gynecol.* 2016; 13(4): 189–195. doi: 10.4274/tjod.67864.
6. Chen Y.L., Wang K.L., Chen M.Y., Yu M.H., Wu C.H., Ke Y.M. *Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia: a retrospective observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology.* *J Gynecol Oncol.* 2013; 24(1): 14–20. doi: 10.1186/s12929-016-0243-6.
7. Bennett J.M.H., Mehta S., Rhodes M. *Surgery for morbid obesity.* *Postgrad Med J.* 2007; 83(975): 8–15. doi: 10.1136/pgmj.2006.048868.
8. Van der Schatte Olivier R. H., van't Hullenaar C.D.P., Ruurda J.P., Broeders I.A.M.J. *Ergonomics, user comfort, and performance in standard and robot-assisted laparoscopic surgery.* *Surg. Endosc.* 2009; 23(6): 1365–1371. doi: 10.1007/s00464-008-0184-6.
9. Rebeles S.A., Muntz H.G., Wieneke-Broghammer C., Vason E.S., McGonigle K.F. *Robot-assisted total laparoscopic hysterectomy in obese and morbidly obese women.* *J Robotic Surg.* 2009; 3(3): 141. doi: 10.1007/s11701-009-0149-3.
10. Holub Z., Jabor A., Kliment L., Fischlová D., Wágnerová M. *The impact of the body mass index (BMI) on laparoscopic hysterectomy for benign disease.* *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 803–807. doi: 10.1007/s00404-013-3050-2.
11. Committee on Gynecologic Practice. *Gynecologic surgery in the obese woman [Internet]. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and Gynecology 2015. Available from: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Gynecologic-Surgery-in-the-Obese-Woman?IsMobileSet=false>.*
12. Wattiez A., Soriano D., Cohen S.B., Nervo P., Canis M., Botchorishvili R. et al. *The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: comparative analysis of 1647 cases.* *J. Am. Assoc. Gynecol Laparosc.* 2002; 9: 339–45.
13. Giugale L.E., Di S.N., Smolkin M.E., Havrilesky L.J., Modesitt S.C. *Beyond mere obesity: effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia.* *Gynecol Oncol.* 2012 Vol. 127 P. 326–331.
14. Aitchison L.P., Cui C.K., Arnold A., Nesbitt-Hawes E., Abbott J. *The ergonomics of laparoscopic surgery: a quantitative study of the time and motion of laparoscopic surgeons in live surgical environments.* *Surg Endosc.* 2016; 30(11): 5068–5076.
15. Hubert N., Gilles M., Desbrosses K., Meyer J.P., Felbringer J., Hubert J. *Ergonomic assessment of the surgeon's physical workload*

during standard and robotic assisted laparoscopic procedures. *Int J Med Rob.* 2013; 9(2): 142–147. doi: 10.1002/rcs.1489.

16. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; 2(2): 49–62. [Ovechkin A.M. Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods. *Regional anesthesia and treatment of acute pain.* 2008; 2 (2): 49–62. In Russian].

17. Порядин Г.В. Стресс и патология. Методическое пособие. М.: РГМУ; 2009. с. 23. Порядин Г.В. Стресс и патология. Методическое пособие. М.: РГМУ; 2009. с. 23 [Poryadin G.V. *Stress and pathology. Toolkit.* Moscow: Russian State Medical University; 2009. p. 23. In Russian].

18. Bardens D., Solomayer E., Baum S., Radosa J., Graber S., Rody A. et al. The impact of the body mass index (BMI) on laparoscopic hysterectomy for benign disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 803–807.

19. Bijen C.B., de Bock G.H., Vermeulen K.M., Arts H.J., ter Brugge H.G., van der Sijde R. et al. Laparoscopic hysterectomy is preferred over laparotomy in early endometrial cancer patients, however not cost effective in the very obese. *Eur J Cancer.* 2011; 47: 2158–2165.

20. Chopin N., Malaret J.M., Lafay-Pillet M.C., Fotso A., Foulot H., Chapron C. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009; 24: 3057–3062.

21. Heinberg E.M., Crawford B.L., Weitzen S.H. Total laparoscopic hysterectomy in obese versus nonobese patients. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 674–680.

22. Holub Z., Jabor A., Kliment L., Fischlová D., Wágnerová M. Laparoscopic hysterectomy in obese women: a clinical prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98: 77–82.

23. McMahon M.D., Scott D.M., Saks E., Tower A., Raker CA, Matteson KA. Impact of Obesity on Outcomes of Hysterectomy *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(2): 259–265.

24. Morgan-Ortiz F., Soto-Pineda J.M., Lypez-Zepeda M.A., Peraza-Garay F. J. Effect of body mass index on clinical outcomes of patients undergoing total laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2013; 120: 61–64. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.08.012.

25. O'Hanlan K.A., Dibble S.L., Fisher D.T. Total laparoscopic hysterectomy for uterine pathology: impact of body mass index on outcomes. *Gynecol Oncol.* 2006; 103: 938–941.

26. O'Hanlan K.A., Lopez L., Dibble S.L., Garnier A.C., Huang G.S., Leuchtenber M. Total laparoscopic hysterectomy: body mass index and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 1384–1392.

27. Tinelli R., Litta P., Meir Y., Surico D., Leo L., Fusco A. et al. Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study. *Anticancer Res.* 2014; 34(5):2497–502.

28. Yu C.K., Cutner A., Mould T., Olaitan A. Total laparoscopic hysterectomy as a primary surgical treatment for endometrial cancer in morbidly obese women. *BJOG.* 2005; 112(1): 115–7.

29. Blikkendaal M.D., Schepers E.M., van Zwet E.W., Twijnstra A.R., Jansen F.W. Hysterectomy in very obese and morbidly obese patients: a systematic review with cumulative analysis of comparative studies. *Arch Gynecol and Obstet.* 2015; 292(4): 723–38. doi: 10.1007/s00404-015-3680-7.

30. Berne M.R., Levy M.N., Stanton B.A., Koeppe B.M. Berne & Levy principles of physiology, 4th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2009. p. 383–385.

31. Newlin DB, Levenson RW. Pre-ejection period: measuring β -adrenergic influences upon the heart. *Psychophysiology.* 1979; 16: 546–553.

32. Szeto G.P., Cheng S.W., Poon J.T., Ting A.C., Tsang R.C. Surgeons' static posture and movement repetitions in open and laparoscopic surgery. *J Surg Res.* 2012; 172(1): e19–31. doi: 10.1016/j.jss.2011.08.004.

Конфликт интересов отсутствует

МОНИТОРИНГ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Д.Ю. Усачев¹, А.Г. Назаренко¹, В.Н. Шиманский¹, Н.А. Коновалов¹, О.И. Шарипов^{1*}, Г.В. Данилов¹,
О.Н. Ершова¹, А.Д. Соснин¹, Ю.В. Струнина¹, М.А. Шульц¹, М.О. Демин¹, Ан.Н. Коновалов¹,
Е.В. Шевченко¹, К.В. Пошатаев¹, М.А. Степанян², Д.С. Спирин¹, В.А. Попов¹, Б.С. Домбаанай¹,
Д.Н. Андреев¹, Я.А. Латышев¹, Р.А. Оноприенко¹, А.И. Баранич¹, П.Л. Калинин¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ, Москва,

²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

MONITORING OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN A NEUROSURGICAL CLINIC

D.Yu. Usachev¹, A.G. Nazarenko¹, V.N. Shimansky¹, N.A. Konovalov¹, O.I. Sharipov^{1*}, G.V. Danilov¹,
O.N. Ershova¹, A.D. Sosnin¹, Yu.V. Strunina¹, M.A. Schults¹, M.O. Demin¹, An.N. Konovalov¹,
E.V. Shevchenko¹, K.V. Poshataev¹, M.A. Stepanyan², D.S. Spirin¹, V.A. Popov¹, B.S. Dombaani¹,
D.N. Andreev¹, Ya.A. Latyshev¹, R.A. Onoprienko¹, A.I. Baranich¹, P.L. Kalinin¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center Of Neurosurgery, Moscow, Russia,

²Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: osharipov@nsi.ru

Аннотация

Статья посвящена проблеме анализа послеоперационных осложнений в нейрохирургической клинике и необходимости разработки технологии регистрации послеоперационных неблагоприятных событий, а также созданию классификационной схемы осложнений в нейрохирургии. Единые подходы к анализу осложнений позволят формировать отчеты на «одном языке» (используя одни и те же критерии), реализуя, таким образом, возможность сравнения их характеристик (частоты возникновения, потенциальных причин и т. д.), как в одной клинике в различные временные интервалы, так и между разными медицинскими учреждениями. Целью является уменьшение числа осложнений и улучшение исходов лечения.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, нейрохирургия, технология регистрации осложнений, неблагоприятные события.

Abstract

The article arises questions on assessing postoperative complication in a neurosurgical clinic, on developing a technique for recording postoperative adverse events as well as on creating a classification scheme for complications in neurosurgery. Unified approaches for analyzing complications will make reports more understandable, using the «same language» (the same criteria). As a result, it will be easier to compare the obtained characteristics (incidence, potential causes, etc.) both in one and the same clinic, at different time intervals, and in various medical institutions. The goal is to reduce the number of complications and to improve treatment outcomes.

Key words: postoperative complications, neurosurgery, complication registry, adverse events.

Ссылка для цитирования: Усачев Д.Ю., Назаренко А.Г., Шиманский В.Н., Коновалов Н.А., Шарипов О.И., Данилов Г.В., Ершова О.Н., Соснин А.Д., Струнина Ю.В., Шульц М.А., Демин М.О., Коновалов Ан.Н., Шевченко Е.В., Пошатаев К.В., Степанян М.А., Спирин Д.С., Попов В.А., Домбаанай Б.С., Андреев Д.Н., Латышев Я.А., Оноприенко Р.А., Баранич А.И., Калинин П.Л. Мониторинг послеоперационных осложнений в нейрохирургической клинике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; 1: 40-45.

Анализ осложнений хирургических вмешательств представляет собой важную составляющую работы нейрохирургической клиники, так как его результаты могут способствовать улучшению качества лечения и повышению безопасности пациентов [1–3]. Разные взгляды на определение после-

операционного осложнения в нейрохирургии, трудности в согласовании терминологии приводят к отсутствию единой принятой профессиональным сообществом классификации послеоперационных неблагоприятных событий и не позволяют однозначно сопоставлять негативные исходы, ослож-

нения и последствия хирургического лечения [4]. Сравнительный анализ осложнений в разные временные интервалы в одном или нескольких лечебных учреждениях сегодня практически невозможен из-за отсутствия единой стандартизированной системы регистрации осложнений [2, 5]. Стандартизация технологий регистрации осложнений — результат скрупулезной систематизации неблагоприятных событий, факторов их риска, явных причин и последствий в клинике.

Одним из пионеров в изучении проблемы послеоперационных осложнений в отечественной медицине был Н.И. Пирогов, часть научных работ которого посвящена подробному описанию осложнений, с которыми он лично сталкивался в своей хирургической практике [6].

В зарубежной литературе хирургические осложнения впервые были классифицированы американским хирургом E. Codman [7].

В отдельных публикациях осложнения условно делят на «хирургические» (возникающие непосредственно в результате оперативных вмешательств) и «нехирургические», однако формальная граница между этими понятиями отсутствует. Послеоперационная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен могут быть отнесены разными авторами как к «хирургическим», так и к «нехирургическим» осложнениям.

В 1992 г. P. Clavien и соавт. предложили классификацию осложнений в общей хирургии, в основу которой были положены 4 градации степени их тяжести [8]. Все неблагоприятные события авторы разделили на «осложнения», «недостижение цели лечения» и «последствия». «Осложнение» было определено как любое непредвиденное отклонение от нормального течения послеоперационного периода. Это определение также учитывало бессимптомные осложнения, такие как аритмия или ателектаз. «Последствие» — это состояние, неизбежно возникающее после операции как естественная реакция на нее (например, неспособность ходить после ампутации ноги). Наконец, если осложнение или неблагоприятное последствие не произошло, но первоначальная цель операции не была достигнута, такое состояние было определено как «недостижение цели лечения» (например, остаточная опухоль после операции). Эта работа демонстрирует попытку формально определить «осложнение», выделив его среди прочих патологических состояний. Несколько позже D. Dindo и соавт. модифицировали эту классификацию, предложив 5-уровневую систему с несколькими подуровнями, в первую очередь ориентированную на вид лечения, требуемый при возникновении осложнения [4].

Л. Б. Лихтерман предложил определять осложнение при черепно-мозговой травме как патологический процесс, присоединившийся к травме головного мозга и его покровов, но не обязательный, а возникающий при вмешательстве дополнительных экзогенных и эндогенных факторов [9]. Данное определение осложнения можно считать справедливым и применимым в условиях другой нейрохирургической патологии. Однако, поскольку патофизиология многих осложнений полностью не изучена, то даже при формальном определении осложнений проблема недооценки их последствий для пациента и клиники является значимой [10].

Существуют альтернативные подходы к определению осложнений. В 2001 г. M. Bonsanto и соавт. стандартизировали общие неблагоприятные послеоперационные события в нейрохирургии и разделили их на три группы: «осложненный послеоперационный период», «осложнения, связанные с нейрохирургией», «нехирургические осложнения» [2].

В 2009 г. K. Houkin и соавт. представили подход, в рамках которого неблагоприятные события классифицировались на основе предсказуемости и возможности предотвращения [11]. В 2010 г. B. Ledube и соавт. провели опрос 200 спинальных нейрохирургов с целью определить их понимание осложнений. На основании результатов этого анкетирования осложнения были разделены на «крупные» и «малые» [12].

В работе F. Ibanez и соавт. впервые в нейрохирургии предпринимается попытка создать системную специализированную классификацию осложнений. Авторы определяли осложнение как любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода в течение 30 дней. В работе также рассматривали «нехирургические» осложнения как неблагоприятные события, напрямую не связанные с операцией или хирургической техникой (например: пневмония, желудочно-кишечное кровотечение, инфекции мочеполовой системы и т.д.) [13]. Однако эта классификация не получила большого распространения, а ее потенциальная универсальность подверглась научно обоснованной критике в профессиональной среде.

Разные подходы к определению и классификации осложнений объясняют отсутствие сегодня общепринятых инструментов для их регистрации и анализа. В этой связи совершенствование подходов к проспективному мониторингу осложнений, связанных с нейрохирургическим лечением, является актуальным в комплексе мер обеспечения безопасности высокотехнологичной медицинской помощи.

Материалы и методы

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко разрабатывается модель и технология непрерывной регистрации и анализа данных послеоперационных осложнений на основе современных информационных технологий.

Цель настоящей работы — осветить основные принципы, лежащие в основе предлагаемой технологии.

В предлагаемом нами подходе осложнения условно делятся на два вида: «хирургические» — отклонения от нормального течения послеоперационного периода, связанные с операцией и хирургической техникой; «нехирургические» — неблагоприятные события, напрямую не связанные с операцией и хирургической техникой. Для пилотной эксплуатации системы предлагается мониторинг следующих видов неблагоприятных событий:

- инфекционные осложнения (в том числе менингиты, инфекции дыхательных путей, кровотечения, мочевыводящих путей и т.д.) — это инфекции, возникающие в послеоперационном периоде;
- послеоперационные гематомы, потребовавшие ревизии, — скопление крови в ложе удаленной опухоли, веществе головного мозга, желудочках головного мозга, являющееся причиной нарастания неврологического дефицита, развития дислокационного синдрома или окклюзионной гидроцефалии;
- раневая ликворея — состояние, характеризующееся истечением спинномозговой жидкости (ликвора) из полости черепа или спинномозгового канала вследствие нарушения целостности твердой мозговой оболочки и костных структур основания черепа;
- несостоятельность послеоперационной раны — расхождение ее краев;
- тромбоэмболия легочной артерии — окклюзия одной или более легочных артерий тромбами любого происхождения, чаще всего образующимися в крупных венах нижних конечностей или малого таза;
- острый коронарный синдром — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт) — осложнение, характеризующееся внезапным появлением очаговой и/или общемозговой симптоматики вследствие развития церебральной ишемии;
- пролежень — омертвление (некроз) мягких тканей в результате постоянного давления, сопровождающегося местным нарушением кровообра-

щения и нервной трофики.

Помимо перечисленных неблагоприятных событий, модель данных предусматривает дополнительное поле, в котором можно регистрировать любые нежелательные явления (не входящие в список), которые эксперты считают значимыми. Предполагается, что нередко встречающиеся осложнения, зарегистрированные в неструктурированном виде, со временем будут добавлены в формализованный список осложнений для их последующего мониторинга.

Для организации процесса мониторинга осложнений представляется целесообразным создание в учреждении группы внутреннего аудита (по одному ответственному сотруднику от каждого клинического отделения), задача которой — в непрерывном режиме регистрировать возникновение осложнений и результаты его лечения.

Регистрационная карта для сбора данных внутри стационара должна включать как минимум три раздела: регистрационные данные пациента, данные о случае заболевания и осложнения, исходе лечения осложнения, данные об исходе госпитализации.

К регистрационным данным относится, в частности, дата госпитализации пациента, номер отделения, в котором проходит лечение пациент, идентификаторы пациента и случая госпитализации.

В разделе «исход лечения осложнения» должны быть указаны: наименование осложнения в соответствии с согласованным списком, дата и кратность возникновения осложнения, отметка о проведении операции и дополнительного лечения осложнения, обратимость последствий неблагоприятного события, информация об увеличении срока госпитализации, необходимости перевода в ОРИТ, взаимосвязь осложнения с летальным исходом.

В разделе «исход госпитализации» должна собираться информация об исходе госпитализации (например, улучшение/без динамики/ухудшение/летальный исход), а также информация о дате выписки пациента из стационара, количестве проведенных койко-дней.

Результаты и обсуждение

Непрерывная регистрация данных позволит ежемесячно и ежеквартально формировать отчет по показателям осложнений и летальных исходов. Периодическая формализация наименований осложнений, регистрируемых в поле «другое», позволит постепенно расширить перечень патологических состояний, идентифицируемых как «осложнение», и внести соответствующие коррективы в модель регистрируемых данных.



Осложнения за отчетный период (май-сентябрь) – 21/1000 опер

(за отчетный период проведено – 3875 операций)

Хирургические осложнения (20/1000 опер):

- Инфекционные осложнения – 20
- ОНМК – 14
- П/о гематомы – 12
- Раневая ликворея – 10
- Несостоятельность раны – 4
- Неврологические нарушения – 3
- Другое – 16

Нехирургические осложнения (1/1000 опер)

- ОКС – 1
- ТЭЛА – 2



Всего – 82

16

Рис. 1. Пример отчета по регистрации послеоперационных осложнений в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с мая по сентябрь 2019 г.



Динамика осложнений за 6 мес. наблюдения



Рис. 2. Пример отчета по регистрации послеоперационных осложнений в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (динамика послеоперационных осложнений за 6 мес. наблюдений).



Динамика осложнений за 6 мес. наблюдения

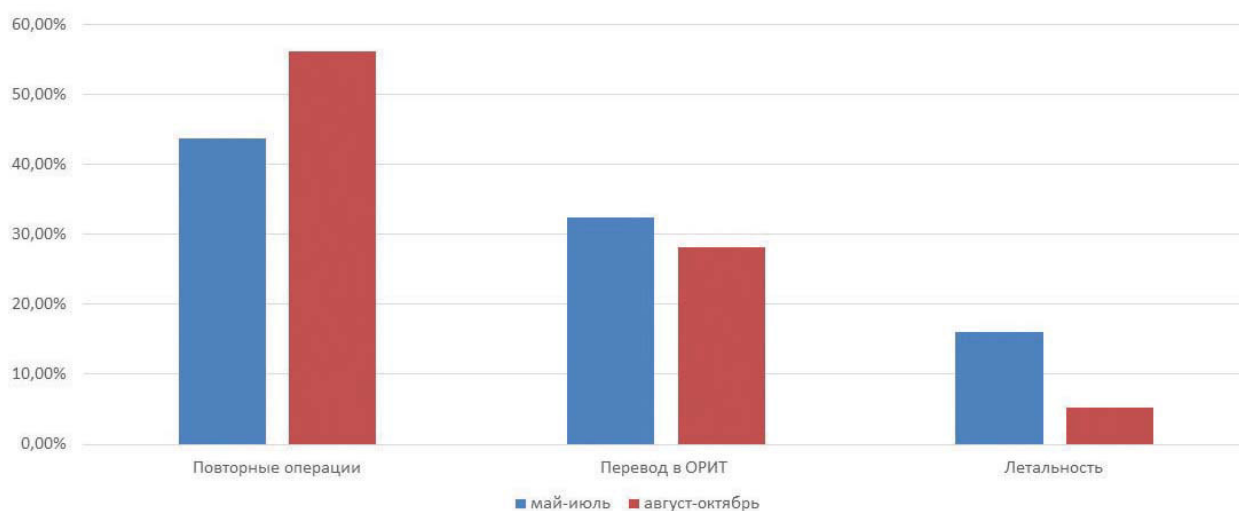


Рис. 3. Пример отчета по регистрации послеоперационных осложнений в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (проведенное лечение осложнений и частота летальности в группе пациентов, имеющих послеоперационные осложнения).

Для технического обеспечения сбора данных возможно рассмотрение информационных систем класса CDMS (англ. Clinical Data Management Systems – систем управления клиническими данными), традиционно применяемых в индустрии клинических исследований.

Информация, полученная в ходе мониторинга, представляется в виде отчетов. Количество осложнений рассчитывается на 1000 операций (рис. 1).

Предлагаемая технология мониторинга послеоперационных осложнений позволяет проводить анализ неблагоприятных событий за произвольно взятый отчетный период и оценивать динамику развития осложнений и их последствия (рис. 2, 3).

Основными проблемами, связанными с регистрацией послеоперационных осложнений в нейрохирургии, являются отсутствие однозначных терминологии и классификаций, а также неявное разграничение понятий «осложнение», «последствие» и «исход».

Мы считаем, что абсолютно все отклонения от обычно протекающего послеоперационного периода должны исходно рассматриваться как потенциальные осложнения, даже если они протекают бессимптомно и имеют спонтанное разрешение. Поэтому любое неблагоприятное событие независимо от того, является ли оно «хирургическим» или «нехирургическим» по природе, должно быть учтено в системе регистрации.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко существует потенциальная уникальная возможность сбора данных о неблагоприятных событиях во всех возможных областях нейрохирургии, всецело представленных в Центре, что может позволить в будущем сформировать номенклатуру клинических осложнений и в конечном итоге, способствовать созданию их классификации(-ий).

Помимо перечисленных неблагоприятных событий (хирургические и нехирургические осложнения), модель данных предусматривает дополнительную категорию, к которой можно относить любые нежелательные явления (не входящие в список), значимые по мнению экспертов. Предполагается, что нередко встречающиеся осложнения, описываемые в произвольном стиле в тексте истории болезни, со временем будут добавлены в формализованный список осложнений для их последующего мониторинга.

На наш взгляд, наиболее эффективный анализ неблагоприятных событий возможен при использовании комплекса индикаторов качества и безопасности медицинской помощи, позволяющего, с одной стороны, объективно анализировать текущие процессы в клинике, а с другой – сравнивать результаты своей работы с ведущими клиниками мира, реализуя, таким образом, технологии внешнего бенчмаркинга.

Бенчмаркинг (от англ. bench — уровень, высота и mark — отметка) следует понимать как методику и комплекс мероприятий, направленных на сбор и анализ информации об эффективных способах работы ведущих клиник для последующего внедрения наиболее успешных стратегий.

В настоящее время возникают ситуации, когда нейрохирурги преуменьшают значение осложнения или отрицают его наличие, используя неспецифические термины, такие как «незначительный» или «основной», при описании нежелательных явлений. Решение данной проблемы — в выработке общепринятой терминологии и классификаций. С помощью единых классификаций осложнений станет возможным формирование отчетов о неблагоприятных событиях на «одном языке» и на основе одних и тех же критериев, что позволит объективно сравнивать частоту и причины неблагоприятных событий в разных учреждениях и в разные временные интервалы в соответствии с конечной целью уменьшения числа осложнений и улучшения медицинской помощи пациентам.

Заключение

Анализ литературы указывает на то, что проблема регистрации и анализа хирургических осложнений является актуальной для всех хирургов. Мы часто говорим о наших достижениях, а о неудачах — намного реже. Скрупулезность учета осложнений, к сожалению, редкая, но очень важная характеристика работы современной клиники. Трудность анализа осложнений в нейрохирургии заключается в отсутствии единого подхода, одобренного профессиональным сообществом. Данная публикация является приглашением к дискуссии, направленной на поиск лучших решений в этой области.

Литература

1. Barach P., Small S.D. Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. *BMJ*. 2000; 320 (7237):759-63. doi: 10.1136/bmj.320.7237.759

2. Bonsanto M.M., Hamer J., Tronnier V., Kunze S. A complication conference for internal quality control at the Neurosurgical Department of the University of Heidelberg. *Acta Neurochir. Suppl.* 2001; 78:139-45. doi: 10.1007/978-3-7091-6237-8_26

3. Helmrich R.L. On error management: lessons for aviation. *BMJ*. 2000; 320(7237):781-5. doi: 10.1136/bmj.320.7237.781

4. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240(2): 205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

5. Graefen M. The modified Clavien system: a plea for a standardized reporting system for surgical complications. *Eur. Urol.* 2010; 57(3):387-9. doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.020

6. Геселевич А. М. Научное, литературное и эпистолярное наследие Николая Ивановича Пирогова. М.: Медгиз, 1956. с. 261 [Geselevich A. M. Scientific, literary and epistolary heritage of Nikolai Ivanovich Pirogov. Moscow: Medgiz; 1956. p. 261. In Russian].

7. Codman E.A. A study in hospital efficiency: as demonstrated by the case report of the first five years of a private hospital. Boston, MA: Thomas Todd Co; 1918—1920. p.162.

8. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classifications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992; 111(5): 518-26.

9. Лихтерман Л.Б., Потанов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. Судебная медицина. 2016; 2 (4): 4 — 20 [Lihtermann L.B., Potapov A.A., Klevno V.A., Kravchuk A.D., Ohlopkov V.A. Aftereffects of head injury. *Forensic Medicine*. 2016; 2 (4): 4—20. In Russian]. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20.

10. Pettker C.M. Systematic approaches to adverse events in obstetrics, Part I: Event identification and classification. *Semin Perinatol.* 2017; 41(3): 151-155. doi: 10.1053/j.semperi.2017.03.003.

11. Houkin K., Baba T., Minamida Y., Nonaka T., Koyanagi I., Iiboshi S. Quantitative analysis of adverse events in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2009; 65(3): 587-94. doi: 10.1227/01.NEU.0000350860.59902.68.

12. Lebude B., Yadla S., Albert T., Anderson D.G., Harrop J.S., Hilibrand A. et al. Defining "complications" in spine surgery: neurosurgery and orthopedic spine surgeons' survey. *J Spinal Disord Tech.* 2010; 23(8): 493-500. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181c11f89.

13. Landriel Ibañez F.A., Hem S., Ajler P., Vecchi E., Ciraolo C., Baccanelli M. et al. A new classification of complications in neurosurgery. *World Neurosurg.* 2011; 75(5-6): 709-15. doi: 10.1016/j.wneu.2010.11.010.

ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ГЕМОФИЛИЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.А. Королева¹, Д.Э. Выборных^{1*}, Т.Ю. Полянская¹, С.О. Хрущев¹,
Э.Г. Гемджян¹, А.В. Королев², В.Ю. Зоренко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва,

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

TRAUMATOLOGICAL AND SURGICAL CARE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA AND COMORBID MENTAL DISORDERS

A.A. Koroleva¹, D.E. Vybornykh^{1*}, T.Yu. Polyanskaya¹, S.O. Khrushchev¹,
E.G. Gemdzhian¹, A.V. Korolev², V.Yu. Zorenko¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia,

²Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

E-mail: dvyb@yandex.ru

Аннотация

Травматизация больных, страдающих гемофилией, в ряде случаев характеризуется особыми ситуативными и поведенческими обстоятельствами, указывающими на наличие у них повышенного травматизма вследствие коморбидной психической патологии, приводящей к формированию виктимного, агрессивного поведения или склонности к противоправным действиям. Поскольку в современной литературе особенности оказания помощи таким больным практически не освещены, представляется актуальным проведение исследования, посвященного изучению особенностей оказания травматологической и хирургической помощи таким пациентам.

Цель исследования – анализ проведенного лечения и формирование принципов экстренной и срочной травматологической и хирургической помощи больным гемофилией с признаками повышенного травматизма из-за виктимного, агрессивного поведения или склонности к противоправным действиям.

Материал и методы. В исследование были включены 22 пациента (18 с гемофилией А и 4 с гемофилией В). Были выявлены следующие 2 типа поведения, приводящие к повышенному травматизму: виктимное и агрессивное, которые представлены паранойальным типом поведения – 7 наблюдений (31.8 %), диссоциативным – 7 (31.8 %), диссоциальным – 4 (18.2 %) и зависимым – 4 (18.2 %). У пациентов было выявлено 48 травматических повреждений: преобладали повреждения мягких тканей (26 наблюдений, 54.2 %), а среди нарушения целостности костей – переломы крупных трубчатых костей (14 наблюдений, 29.2 %).

Результаты. Пациентам с гемофилией, включенным в исследование, было проведено консервативное (заместительная гемостатическая терапия препаратами фактора свертывания VIII или IX в рекомендуемом режиме) и оперативное (травматологическое и общехирургическое) лечение травм, сопряженных с виктимным или агрессивным поведением. При этом у большинства пациентов (68,2%) по различным причинам отмечалось откладывание обращения за медицинской помощью, что являлось причиной возникновения осложненного течения посттравматического периода. При анализе результатов оказания экстренной и срочной помощи больным гемофилией были выявлено, что лучшие результаты лечения были получены при оказании помощи в первые 3 ч после получения повреждения. В результате проведенного лечения у всех пациентов был достигнут регресс клинических проявлений травмы.

Вывод. Предложенная нами тактика диагностики и травматологического/хирургического лечения пациентов с гемофилией с признаками виктимного и агрессивного поведения, у которых выявляются травматические повреждения, включает:

- комплексную оценку данных анамнеза;
- инструментальное и клиничко-лабораторное обследование;
- определение диагностических критериев, позволяющих персонализированно применять различные методы хирургического пособия.

Ключевые слова: гемофилия, виктимность, агрессия, травмы, консервативное лечение, оперативное лечение.

Abstract

Introduction. Injuries in patients suffering of hemophilia, in some cases, may provoke special situational and behavioral circumstances indicating that they have victim mentality. Since modern literature does not practically cover specific moments in providing care to such patients, it seemed relevant to conduct a trial on such an issue.

Purpose. To analyze outcomes of treatment and to formulate principles for emergency and urgent traumatological and surgical care for patients with hemophilia having signs of victim mentality.

Material and methods. 22 patients (18 with hemophilia A and 4 with hemophilia B) were taken into the trial. The following types of victim mentality were identified: paranoid - 7 cases (31.8%), dissociative - 7 (31.8%) cases, dissocial - 4 (18.2%) and dependent - 4 (18.2%). Our patients had 48 traumatic injuries: soft tissue injuries predominated (26 cases, 54.2%); fractures of large tubular bones predominated in skeletal traumas (14 cases, 29.2%).

Results. These patients had conservative (replacement hemostatic therapy with coagulation factor VIII or IX in the prescribed regime) and surgical treatment (traumatological and general surgery) of injuries associated with victim mentality. At the same time, majority of patients (68.2%), for various reasons, were not in a hurry to seek for medical care immediately after the injury what complicated a post-traumatic course. When analyzing the obtained results, it has been found out that the best outcomes were seen in those patients who were adequately treated within the first 3 hours after injury. All patients after treatment demonstrated a regression of trauma process.

Conclusion. The proposed approach for diagnostic and traumatological / surgical aid to patients with hemophilia, who have signs of victim mentality and have traumatic injuries, include:

- comprehensive assessment of their anamnesis
- instrumental and clinical laboratory examination
- diagnostic criteria with a personalized approach for choosing a proper type of surgical intervention.

Key words: hemophilia; victim mentality; injuries; bone fractures; organization of traumatological care.

Ссылка для цитирования: Королева А.А., Выборных Д.Э., Полянская Т.Ю., Хрущев С.О., Гемджян Э.Г., Королев А.В., Зоренко В.Ю. Травматологическая и хирургическая помощь больным гемофилией с коморбидной психической патологией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 46-57.

Гемофилия — это сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) [1]. Основным проявлением гемофилии являются выраженные и длительные кровотечения и кровоизлияния, как спонтанные, так и возникшие в результате различных травм.

Врачами, принимающими участие в лечении пациентов с гемофилией, отмечается повышенный травматизм среди таких пациентов (на основе информации об обстоятельствах госпитализации) и многочисленные нарушения протокола лечения (non-compliance). Травматизация данной группы больных характеризуется особыми обстоятельствами — ситуативными и поведенческими, что указывает на наличие т.н. виктимного и агрессивного поведения у данной категории пациентов¹ [2, 3].

С понятием виктимности связывают присущие человеку физические, психические и социальные черты, предрасполагающие к принятию роли жертвы (несчастного случая, преступления и т.п.). Виктимная личность является носителем психопатологических особенностей, которые при определенных внешних обстоятельствах могут способствовать манифестации виктимного поведения.

Агрессивное поведение, прежде всего, внешне выраженное действие, направленное против другого человека.

При повреждениях, полученных пациентами с гемофилией, наиболее серьезные осложнения, вплоть до летального исхода, наступают в результате кровопотери при повреждениях головного мозга, органов брюшной полости, при сочетанной травме, при несвоевременной или недостаточно квалифицированной помощи пострадавшим. Одно из важнейших звеньев в цепи оказания помощи таким больным — травматологическая и хирургическая помощь, направленная на восстановление целостности тканей и органов, а в некоторых случаях и спасение жизни. При оказании медицинской помощи больным гемофилией специалисты руководствуются, в числе прочих нормативных документов, Протоколом лечения больных гемофилией [4], который в своей клинической части был разработан для определения спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным гемофилией, установления единых требований к порядку диагностики и лечения больных гемофилией и определения алгоритмов диагностики и лечения гемофилии. Однако не проводилось исследований, посвященных особенностям оказания травматологической и хирургической помощи больным в связи с последствиями виктимного и агрессивного поведения, приводящие к повышенной травматизации. Представляется целесообразным провести такое исследование.

Целью работы был анализ проведенного лечения и формирование принципов экстренной и срочной травматологической и хирургической помощи больным гемофилией с признаками виктимного и агрессивного поведения, приводящие к повышенной травматизации.

¹ Сведений о распространенности виктимного поведения в литературе нам обнаружить не удалось.

Таблица 1

Диагнозы изученных больных (n=22)

Диагноз	Абс.	%
Гемофилия А*: легкая степень	3	13.6
среднетяжелая степень	1	4.6
тяжелая степень	14	63.6
Гемофилия В: легкая степень	1	4.6
тяжелая степень	3	13.6
	22	100

*Из них у 3 пациентов — ингибиторная форма.

Таблица 2

Социально-демографические показатели изученных пациентов

Социально-демографические показатели	Абс.	%
Медиана возраста, годы	33 (20-64)	
Мужчины	22	100
Образование:		
высшее	6	27.3
среднее специальное	5	22.6
среднее	10	45.5
неполное среднее	1	4.6
Всего ...	22	100
Трудовой статус		
Работают, из них:		
— физический труд	2	9.1
— умственный труд	7	31.8
Не работают		
Инвалиды по соматическому заболеванию:		
I группа		
II группа	1	4.6
III группа	13	59.1
Всего ...	4	18.2
	18*	81.8
Семейное положение:		
женаты	9	40.9
разведены	5	22.6
холосты	8	36.5
Всего ...	22	100
Социальное положение:		
предприниматели	4	18.2
сотрудники фирм	1	4.6
служащие	2	9.1
Всего ...	7	31.8

*Некоторые пациенты работают, находясь на инвалидности.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе травматолого-ортопедического отделения (руководитель - профессор, доктор мед. наук В.Ю.Зоренко) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) (директор — академик РАН, доктор мед. наук В.Г.Савченко) в период с 2010 по 2018 г. Процедура клинического обследования включала травматологический и хирургический осмотр, консультацию пациентов психиатром, выполнение параклинических мето-

дов исследования (анализы крови, мочи, рентгенологические, МРТ/КТ-исследования), анализ анамнестических сведений, включая медицинскую документацию (истории болезни, архивные истории болезни, выписки из историй болезни, амбулаторные карты, справки, протоколы заседаний медико-социальной экспертизы). В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом гемофилии (А или В), госпитализированные в клинические отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в результате получения травматических повреж-

дений. Выборку составили 22 пациента², госпитализированные в клиники НМИЦ гематологии с различными травмами, связанными с виктимным или агрессивным поведением, и уже имеющие в анамнезе не менее одной госпитализации по сходному поводу (табл. 1).

Обязательным условием включения в выборку было добровольное согласие пациентов.

Из исследования исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить обследование в необходимом для оценки объеме: крайне тяжелое соматическое состояние, грубое органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (F00-F09), психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-F19), прогрессивная шизофрения с признаками психоза (F20, F22-F29), умственная отсталость (F70-F79), языковой барьер. Кроме того, исключались пациенты, у которых были выявлены ЧМТ (актуальные либо в анамнезе).

Социально-демографические показатели выборки пациентов приведены в табл. 2.

Ключевым понятием для данного исследования явилось понятия виктимности и агрессивности в непосредственном применении к пациентам, страдающим гемофилией. Пациента мы рассматривали как обладающего чертами виктимного или агрес-

сивного поведения, если он, пренебрегая рекомендациями врачей, вопреки медицински обоснованному стилю поведения, направленному на избегание действий, которые могут привести к возникновению различных травм, кровотечений, поражений суставного аппарата, осложняющим течение основного заболевания, совершает поступки, руководствуясь собственными представлениями о реализации своих потребностей, пусть и психологически понятных, опасным в контексте данного заболевания способом. Нами было выделено несколько типов некомплаентного поведения. В табл. 3 приведено распределение пациентов по типам некомплаентного поведения.

При *первом (паранойальном)* типе поведение, приводящее к повышенной травматизации выступало в структуре паранойальных реакций — пациенты получали травмы при попытке «восстановить справедливость» (7 наблюдений). Д.В.Ривман (2002) дает психологическое описание сопоставимого типа поведения и указывает, что для таких лиц характерна активность, имеющая вроде бы «положительный» характер, но вместе с тем приводящая к причинению им вреда. К такому типу относятся в первую очередь те пациенты, «положительное» поведение которых провоцирует агрессивные действия обидчика на них непосредственно или «вместо» другого лица, защищаемого ими, а также оказывающие активное сопротивление в ситуациях, где их первоначального вмешательства не было (инициативный тип жертвы). Осознание пациентами последствий вмешательства может быть различным: от полного до отсутствия такового [5].

Преморбидно больные этой группы неоднородны: среди них встречаются и активные, предприимчивые, и сенситивные, скрытные и недоверчивые. Однако к 16–20 годам у большинства пациентов определяющими в личностном складе становятся гипопараноические [6] черты (рационализм, прямолинейность, недоверчивость, замкнутость), сочетавшиеся с мечтательностью и повышенной чувствительностью (мягкая паранойя [7]). Больные обнаруживают эмоциональную холодность по отношению к близким людям. С течением времени у пациентов появляются стертые аффективные фазы, сопровождающиеся углублением психопатоподобных нарушений, формированием ипохондрических расстройств, нестойких идей отношения. С этого же времени обнаруживается склонность к формированию сверхценных образований; пациенты становятся людьми «сверхценных идей» [8] со стойкими, не меняющимися в течение всей последующей жизни установками. Кроме того, тяжелое течение болезни и условия жизни налагают свой отпечаток на формирование личност-

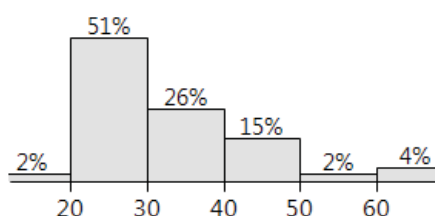


Рис. 1. Распределение возраста (в годах; ось абсцисс) исследованных больных гемофилией (n=22), получивших травму. Больше половины больных моложе 30 лет; медиана возраста 33 года, размах от 20 до 64 лет.

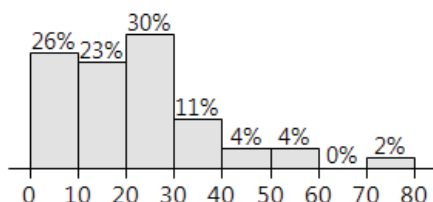


Рис. 2. Распределение длительности госпитализации (в днях; ось абсцисс) больных гемофилией, обратившихся за медицинской помощью по поводу травмы, связанной с виктимным поведением. Медиана времени госпитализации составила 24 дня (1–59 дней).

² Данная выборка является частью группы пациентов с признаками виктимного поведения, страдающих гемофилией, которая на данный момент составляет 47 пациентов. В данном исследовании участвовали только пациенты, у которых не было выявлено черепно-мозговых травм (ЧМТ). Пациенты из группы с ЧМТ составили выборку другого исследования.

Распределение изученных пациентов по типу некомплаентного поведения, приводящего к повышенному травматизму

Тип виктимности	Абс.	%
Паранойяльный	7	31.8
Диссоциативный (компаратмент)	7	31.8
Диссоциальный	4	18.2
Зависимый	4	18.2
Всего ...	22	100

ных черт пациентов, служат дополнительным стимулом формирования особого гипопараноического развития. Так, пациенты зачастую ограничены в возможности передвигаться вследствие контрактур суставов после травматических или спонтанных кровоизлияний в их полость, пользуются костылями. Нередко испытывают трудности с получением необходимых препаратов для коррекции нарушений свертываемости крови (препараты факторов свертываемости). Для защиты своих интересов пациенты с описываемым складом характера, помимо официальных обществ больных гемофилией, создают свои пациентские «ячейки», с помощью которых пытаются решать свои проблемы, «обивают пороги» медицинских и иных учреждений, которые занимаются проблемами, принципиальными для повседневной жизни больных гемофилией. У таких пациентов формируется обостренное чувство справедливости, поэтому нередко вступают в конфликты на улице, в общественном месте, если замечают «несправедливость», вступаются за, по их мнению, «обижаемых».

В рамках изучаемых психогений нередко манифестируют бредовые расстройства [9], которые обнаруживают тенденцию к обострениям и дезактуализации в зависимости от внешней ситуации. При этом содержание бредовых реакций коррелирует со сформированными у больных сверхценными представлениями.

Среди больных с психопатологическими расстройствами этого типа были выявлены пациенты с шизотипическим³ ($n=2$), паранойяльным ($n=3$), шизоидным ($n=2$) расстройством личности (табл. 4).

При *втором (диссоциативном)* типе некомплаентного поведения пациенты игнорируют опас-

ность ситуации (конфликта, возможной травмы, несоблюдения врачебных рекомендаций и т.д.) для своего здоровья (диссоциативное расстройство с явлениями компартмент-диссоциации [10]; 7 наблюдений) (некритичный тип жертвы [5]).

При компартмент-диссоциации состояние определяется не полным отчуждением, а дефицитом способности контролировать психические процессы, доступные в норме контролю со стороны сознания [11]. Собственно диссоциативные расстройства ограничиваются минимальными признаками отчуждения при адекватном уровне комплаентности. На первый план в клинической картине выступают бравата и демонстративно-пренебрежительное отрицание беспокойства по поводу возможности получения травмы при превышении допустимого уровня физической активности, выражение убежденности в благоприятном исходе того или иного действия. Однако за внешней браватой выявляются признаки стойкой латентной тревоги, реализующиеся в первую очередь лабильностью аффекта. Тем не менее больные с компартмент-диссоциацией полностью выполняют рекомендации гематологов и травматологов-ортопедов, соблюдают предписанный режим терапии, аккуратно посещают плановые обследования.

Получение пациентами травм в результате конфликтов всегда сопряжено с недооценкой ситуации, стремлением пациентов что-то доказать, быть «как все» в той социальной среде, к которой они принадлежат.

Личностные расстройства у пациентов этой подгруппы были представлены истерическим (гистрионным) (5 наблюдений) и истеро-шизоидным

³ Шизотипическое РЛ диагностировалось на основе критериев классификации DSM-IV-TR (1994 г.). В данной работе термин «шизотипическое РЛ» используется для обозначения устойчивой констелляции патохарактерологических черт, обнаруживающих свойства расстройств шизофренического спектра, не выявляющих динамику, характерную для прогрессивного эндогенного процесса (нарастание с течением времени негативной симптоматики) [22]. В связи с этим подобные случаи невозможно рассматривать ни по параме-

трам статистики, ни динамики в рамках сформулированной еще Е.Краепелин (1920 г.) модели шизофрении — болезни, интегрирующей позитивные и негативные психопатологические расстройства и характеризующейся прогрессивным течением с формированием дефекта. Обязательным условием диагноза шизотипического РЛ было соответствие двум основным критериям: 1) наличие признаков шизотипического расстройства; 2) отсутствие признаков эндогенно процессуального заболевания.

Расстройства личности и психические заболевания у изученных пациентов с различными типами некомплаентного поведения, приводящего к повышенному травматизму

Типы поведения, приводящие к повышенной травматизации	Расстройство личности	Абс.	%
Паранойальный	шизотипическое	2	9.1
	паранойальное	3	13.6
	шизоидное	2	9.1
Диссоциативный (компаратмент-диссоциация)	истерическое (гистрионное)	5	22.7
	истеро-шизоидное	2	9.1
Диссоциальный	диссоциальное	1	4.6
	эмоционально-неустойчивое (импульсивное)	3	13.6
Зависимый	истерическое (блазированное)	2	9.1
	расстройство типа зависимой личности	2	9.1
Всего ...		22	100

(«шизоидные истерики» [12]; 2 наблюдения) расстройством личности.

При *третьем (диссоциальном)* типе психопатологических расстройств пациенты получают травмы в результате своих активных действий (в частности, на фоне алкогольного опьянения; 4 наблюдения) (агрессивный тип жертвы) [5]. К этому типу относятся больные, оказавшиеся травмированными в результате проявленной ими агрессии в форме нападения на оппонента, который в дальнейшем выступает в роли его обидчика, иного провоцирующего поведения (оскорбление, клевета, издевательство и т.д.). Для пациентов этого типа характерно намеренное создание конфликтной ситуации. Их поведение в большинстве случаев является реализацией типичной для них антиобщественной направленности личности, в рамках которой агрессивность проявляется по отношению к определенным лицам и в определенных ситуациях (избирательно), а также может быть не персонифицированной по объекту.

Для пациентов, у которых выявляется диссоциальная агрессивность, характерна изменчивость настроения, «готовность к конфликту». Эксплозивные реакции интенсивные, но часто короткие. После конфликтов наступает временная разрядка. Им сложно установить дружеские отношения с людьми. Зачастую такие люди злопамятны, склонны к ханжеству, употреблению слов в уменьшительных формах в разговоре. Кроме того, они педантичны, властны, эгоистичны, часто мрачны, что осложняет и быт, и работу. Они мстительны, иногда снимают свое напряжение наркотиками, алкоголем.

Среди пациентов с диссоциальным типом агрессивного поведения выявлялись лица с диссо-

циальным ($n=1$) и эмоционально-неустойчивым (импульсивным) ($n=3$) расстройством личности (см. табл. 4).

Кроме того, 4 больных подверглись нападению со стороны (*зависимый* тип виктимности или, в терминологии психологически ориентированных авторов, пассивный тип жертвы) (4-й тип) [5]. Пациенты, составляющие эту подгруппу, не могут оказать сопротивление оппоненту в силу беспомощного состояния, физической слабости, возраста и т.п.

Среди пациентов этой подгруппы были выявлены лица с истерическим (блазированным) ($n=2$) расстройством личности и расстройством типа зависимой личности ($n=2$) (см. табл. 4). Характеризуя таких пациентов, В.А.Дереча и И.Р.Байков (2004) отмечают, что личности виктимные имеют много общих свойств с личностями зависимыми (в рамках соответствующих акцентуаций и психопатий). Основное, что их объединяет, — это глубинная потребность «Я» в точках опоры из-за недостатка самоуважения и самооценности. По мнению авторов, виктимность представляет собой зависимость личности от сложившихся онтогенетически характерологических свойств с типичным поведенческим профилем, затрагивающим и вовлекающим также окружающих лиц, провоцирующих при стечении специальных обстоятельств причинение субъекту всевозможного вреда [13].

Распределения изученных пациентов по возрасту и частоте госпитализации в связи агрессивным/виктимным поведением указано в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что пациенты с диссоциативным и диссоциальным типами виктимности имеют наиболее высокие медианы возраста, что может быть, хотя бы отчасти, объяснено тем, что для

Таблица 5

Распределение изученных пациентов по возрасту и частоте госпитализации в связи с некомплаентным поведением

Тип поведения, приводящий к повышенной травматизации	Медиана возраста, годы	Медиана частоты госпитализаций
Паранойяльный	32 (20-53)	3 (2-6)
Диссоциативный (компаратмент)	42 (22-64)	2 (2-4)
Диссоциальный	41 (33-48)	2 (2-3)
Зависимый	25 (21-35)	3,5 (2-5)

Таблица 6

Виды травм (n=48), полученных пациентами (n=22)

Вид травмы	Количество	
	абс.	%
Гематомы мягких тканей головы	9	18.8
Ушибленные, рваные раны	7	14.6
Резаные раны	2	4.2
Гематомы верхних и нижних конечностей, туловища	8	16.6
Переломы костей:		
перелом костей носа	2	4.2
перелом ребер со смещением отломков	4	8.3
перелом крестца	1	2.1
закрытый вколоченный перелом плечевой кости со смещением отломков	4	8.3
закрытый перелом бедра в нижней трети со смещением отломков	4	8.3
перелом голени	6	12.5
травматическая ампутация пальцев руки	1	2.1
Всего ...	48	100

Таблица 7

Обстоятельства получения травматических повреждений (n=48) пациентами (n=22)

Обстоятельства травмы	Абс.	%
нанесение телесных повреждений в связи с агрессивным/виктимным поведением (избиение, удар ножом)	39	81.3
Превышение двигательной активности	9	18.7
Всего ...	48	100

развития предрасполагающих факторов [личностные особенности, осложнения гемофилии (энцефалопатия, в том числе алкогольная) и т.п.] имеет существенное значение временной фактор. В то же время у пациентов с зависимым типом виктимности наблюдается самая большая частота госпитализаций, что может быть отражением того факта, что такие больные чаще являются объектом нападения и, как следствие, обращаются за помощью. Однако следует учитывать, что число пациентов в подгруппах достаточно мало, чтобы делать окончательные выводы по поводу обнаруженных различий.

Основные виды травм, полученных пациентами, вошедшими в выборку исследования, указаны в табл. 6.

Как видно из табл. 6, травматические повреждения, перенесенные изученными пациентами, представлены достаточно широким спектром патологии. Преобладают повреждения мягких тканей, а среди нарушения целостности костей — переломы крупных трубчатых костей.

Обстоятельства получения травм отражены в табл. 7.

Чаще всего травматические повреждения пациенты получали в результате противоправных дей-

ствий — подвергались избиению другими лицами. Однако были и такие, которые получали травмы в результате расширения двигательной активности — занимались потенциально опасной деятельностью — работали на станках, технических установках без соблюдения должной техники безопасности, занимались различными видами спорта, в том числе экстремальными, и боевыми искусствами и т.п.

В 15 наблюдениях (31.3 %) травмы были получены в состоянии алкогольного опьянения.

13 пациентов (59.1 %) с момента получения травмы и до госпитализации не получали заместительной гемостатической терапии, при том что у 9 (40.9 %) была возможность ее провести своевременно, но они ею не воспользовались, т.е. в этих случаях можно говорить о некомплаентности больных по отношению к рекомендациям врача. При этом сведения о некомплаентности пациентов подтверждаются при сборе анамнеза со слов родственников пациентов либо в ходе сбора субъективного анамнеза. В этих случаях геморрагические осложнения были более выраженные, что потребовало более длительного стационарного лечения. Таким образом, некомплаентность пациентов с гемофилией можно рассматривать как фактор риска [14] геморрагических осложнений при травме.

Рассмотрена связь между числом госпитализаций исследуемых больных и интервалом времени между госпитализациями. Связь между числом госпитализаций и интервалом времени между ними имеет обратный характер: увеличение числа госпитализаций сопряжено с уменьшением среднего интервала времени между госпитализациями (рис. 3; ранние госпитализации по поводу травматических повреждений в анамнезе исследуемых больных гемофилией на рис. 3 не учитываются).

Мы предлагаем оцифровать (выразив числом) степень агрессивности/виктимности человека. В качестве подходящей меры агрессивности/виктимности можно взять число обращений человека за медицинской помощью в связи с виктимным инцидентом.

Между числом обращений (2, 3 и 4) за медицинской помощью в связи с виктимным/агрессивным инцидентом и интервалом времени между обращениями (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего) выявлено следующее соответствие: 18.6 ± 3.7 (2 госпитализации), 15.4 ± 6.1 (3) и 11.4 ± 2.6 (4), т.е. с увеличением числа обращений интервал времени между ними уменьшается.

Если в верифицирующем исследовании обнаружена обратная связь между числом обращений и интервалом времени между обращениями подтвердится, то интервал времени между обращениями может быть использован в качестве дополнитель-

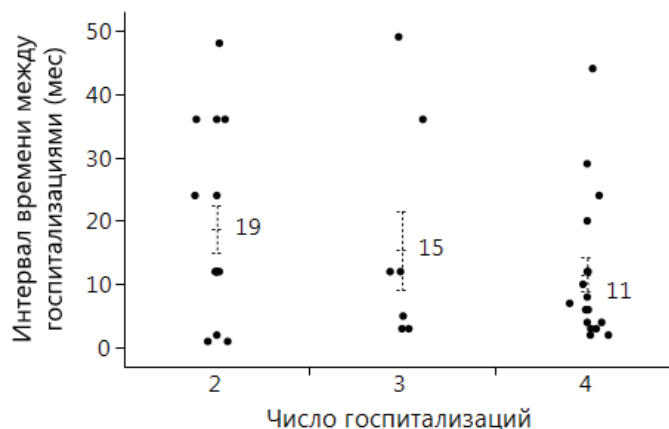


Рис. 3. Связь (обратная) между числом обращений больных гемофилией за медицинской помощью в связи виктимным инцидентом и интервалом времени между обращениями (приведены средние значения).

ной (к числу обращений) меры степени агрессивности/виктимности.

В соответствии с Протоколом ведения больных гемофилией [4], разовая доза вводимого фактора зависит от степени тяжести гемофилии и ее типа:

- при тяжелой форме гемофилии А: $X = M \times L \times 0.5$;
- при среднетяжелой и легкой формах гемофилии А: $X = M \times (L - P) \times 0.5$;
- при тяжелой форме гемофилии В: $X = M \times L \times 1.2$;
- при среднетяжелой и легкой формах гемофилии В: $X = M \times (L - P) \times 1.2$;

где X — доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M — масса тела больного (кг); L — процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P — исходный уровень фактора у больного до введения препарата [15].

Всем пациентам без исключения проводилась заместительная гемостатическая терапия препаратами фактора свертывания VIII или IX. При наличии тяжелого состояния, обширных гематом, продолжающихся кровотечений поддержание гемостаза при гемофилии А проводилось посредством введения фактора VIII каждые 8 ч (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть менее 60–80 %). При гемофилии А препараты фактора VIII вводили из расчета 50 МЕ/кг массы тела пациента каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или улучшения состояния. При гемофилии В — фактор свертывания IX каждые 18 ч (уровень фактора перед следующей инъекцией не должен быть менее 60–80 %) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 12–24 ч фактором свертывания крови VIII или IX. При гемофилии В вводили препараты фактора IX из расчета 100 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки. Пациентам с ингибиторной формой гемофилии в основном вводили эптактог-альфа активированный (rFVIIa)

из расчета 100-120 мкг/кг каждые 2 ч до полной остановки кровотечения, если было оперативное вмешательство, то каждые 2 ч во время операции и последующие двое суток. Далее дозы постепенно снижали до 90 мкг/кг и увеличивали интервалы между введениями.

Исключение составил только один пациент, которому проводили гемостатическую терапию высокими дозами фактора VIII, так как пациент оказался в поле нашего зрения после успешного проведения индукции иммунной толерантности, направленной на элиминацию ингибитора. На момент госпитализации ингибитор не определялся и фиксировался нормальный период полужизни фактора VIII в крови пациента.

Всем больным выполнялось МРТ/КТ-исследование головного мозга, однако при этом не было выявлено признаков актуальной ЧМТ либо признаков перенесенной ЧМТ в прошлом. При необходимости проводилось углубленное обследование пациентов — выполнялось рентгенологическое ($n=35$) исследование либо МРТ/КТ-исследование ($n=13$) при подозрении на переломы костей.

При обследовании пациентов встречались как свежие переломы, травматические повреждения костей, так и консолидированные. У одного пациента была выявлена травматическая ампутация I, II, IV и V пальцев правой кисти.

При статистическом анализе данных использовали анализ таблиц сопряженности (с точным критерием Фишера и расчетом относительного риска) и корреляционный анализ.

Результаты

Основным принципом лечения, как консервативного, так и оперативного, травмированных пациентов с признаками агрессивного/виктимного некомплаентного поведения, страдающих гемофилией, приводящее к повышенной травматизации, которым мы руководствовались, является проведение в кратчайшие сроки адекватной заместительной гемостатической терапии. Установлено, что проведение хирургических вмешательств у изученных больных гемофилией возможно в том же объеме, что и у пациентов в общей популяции, при условии поддержания и коррекции гемостаза путем введения фактора свертывания VIII при ге-

мофилии А и фактора свертывания крови IX при гемофилии В [16].

Оперативное лечение

В половине наблюдений было оказано оперативное пособие. В 15 (31.3 %) наблюдениях (из 48) потребовалось выполнение репозиции и иммобилизации при переломах различной локализации, а также реплантации культи пальцев кисти. В 9 случаях (18.7 %) была выполнена первичная хирургическая обработка (ПХО) ран, полученных в результате травмы (табл. 8).

В 6 наблюдениях (12.5 %) пациенты были госпитализированы с места получения травм, еще в 3 наблюдениях (6.3 %) пациенты обратились за помощью в течение ближайших 3 ч.

В остальных 39 наблюдениях (81.3 %) отмечалось откладывание обращения за помощью, что повлекло за собой возникновение осложнений в виде длительных кровотечений, инфицирования ран, потребовавшего открытого ведения раны, использования индивидуальных схем введения антибиотических препаратов.

Медиана времени откладывания составила 48 ч (от 24 до 504 ч). При этом среднее время откладывания составило 114.9 ± 143.1 ч.

При анализе причин задержки с обращением за помощью были выявлены следующие типы откладывания, сопоставимые с таковыми при онкологических заболеваниях [17]:

- паранойяльного типа — пациенты после инцидента считали, что должны все же «проучить» обидчика либо пытались самостоятельно помочь себе (например, вводили себе фактор свертывания, считая на этом инцидент исчерпанным, а оказанную самопомощь — достаточной);
- диссоциативного (компаратмент) типа — пациенты отрицали серьезность травмы;
- при эйфорическом действии алкоголя пациенты, несмотря на явные признаки травмы, не считали нужным обращаться за помощью.

На рис. 4 указаны различия в результатах лечения (наличие осложнений) при своевременной госпитализации (до 3 ч) и более чем через 3 ч после травмы.

Кроме того, не всегда удавалось выполнить адекватное обезболивание, поскольку, с одной сто-

Таблица 8

Оперативные пособия, выполненные изученным пациентам ($n=15$)

Вид пособия	Абс.	%
Травматологическое	15	31.3
Общехирургическое	9	18.7
Всего ...	24	50

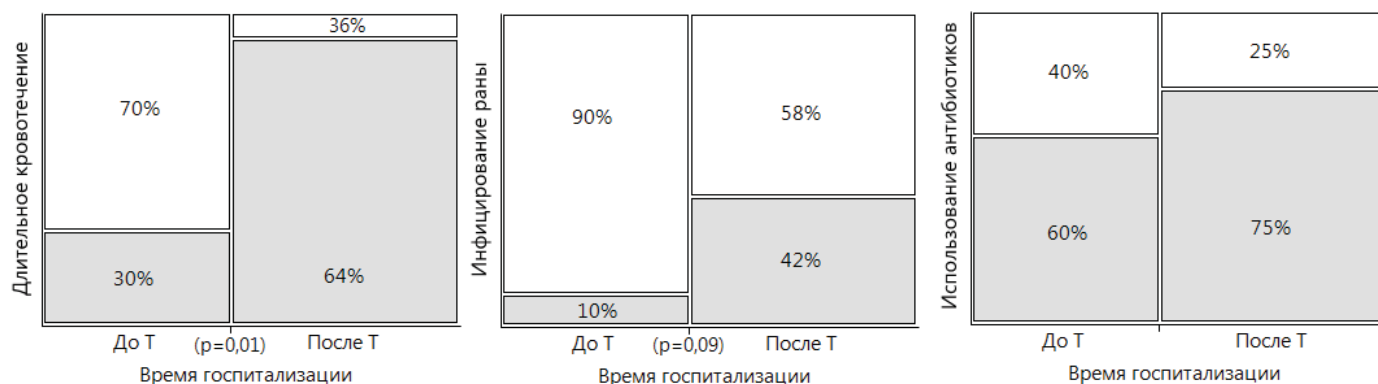


Рис. 4. Откладывание (свыше времени Т, равного 3 ч) обращения за медицинской помощью по поводу травматизации ассоциировано с увеличением частоты сопутствующих травме осложнений (серые столбики); несвоевременное обращение больных гемофилией за медицинской помощью по поводу травмы увеличило риск осложнений (длительное кровотечение и инфицирование раны) в среднем в 3 раза.

роны, имелись пациенты, у которых вследствие эйфоризирующего действия алкоголя (при анализе крови на содержание алкоголя было выявлено от 0.5 до 2.5 ‰) болевой порог повышался, а с другой — пациенты, которые хотели «профилактировать» болевые ощущения и требовали введения обезболивающих без объективных показаний [18,19].

При анализе результатов оказания экстренной и срочной помощи больным гемофилией были выявлено, что лучшие результаты при тяжелых травмах были получены при оказании помощи в первые 2–3 ч после получения повреждения. В результате проведенного лечения у всех пациентов был достигнут регресс клинических проявлений травмы. В удовлетворительном состоянии пациенты были выписаны из стационара.

Обсуждение

Ведение травмированных пациентов, страдающих гемофилией, всегда представляет особую сложность для специалистов, а в случае, когда получение травмы обусловлено поведением человека с личностными или психическими нарушениями, эта сложность еще более возрастает.

Для больных гемофилией с тяжелой и средне-тяжелой формой заболевания, у которых возникают спонтанные кровоизлияния, наиболее характерны поражения крупных суставов, обширные гематомы мягких тканей, в то время как у пациентов с легкой формой гемофилии данные клинические проявления возникают, как правило, вследствие значительных травм [4]. У пациентов с агрессивностью/виктимностью, которые получили травмы в результате преднамеренного нанесения телесных повреждений (избиений), превышения двигательной активности, а также нарушения терапевтического сотрудничества (compliance) [20], такие закономерности нарушаются, а тяжесть травмы не всегда зависит от тяжести течения основного за-

болевания. Так, при легкой степени гемофилии (А и В) в наших наблюдениях отмечались ампутации пальцев кисти, в то время как в некоторых случаях при гемофилии тяжелой степени пострадавшие «отделялись» поверхностными гематомами либо ушибленными ранами без обширных гематом.

Благодаря современным возможностям гемостатической терапии риск развития спонтанных кровотечений значительно снижается и тем самым снижается инвалидизация больных гемофилией. Пациенты с гемофилией тяжелой и средней степени тяжести, находящиеся на профилактической гемостатической терапии препаратами факторов свертывания, в настоящее время ведут активный образ жизни: учатся, работают, путешествуют. Однако не все пациенты придерживаются предписанных врачом режимов введения препаратов, что в случае активной физической нагрузки неизбежно приводит к развитию кровоизлияний той или иной локализации. Более того, часть из них прибегает к занятиям экстремальными видами спорта, что даже при проведении профилактической гемостатической терапии влечет за собой травмы и развитие кровоизлияний, которые могут быть жизнеугрожающими. Полученные травмы у больных гемофилией сопровождаются значительно более выраженными кровоизлияниями и гематомами, чем у пациентов без гемофилии при аналогичных травмах. Наличие обширных, напряженных кровоизлияний при травмах у больных гемофилией увеличивает риск развития гнойных осложнений, делает невозможным проведение оперативных вмешательств в ранние сроки и удлиняет сроки нахождения пациента в стационаре. Как сказано выше, у большинства пациентов (39 наблюдений, или 81.3 %) обращение за специализированной медицинской помощью было отсроченным, что повлекло за собой возникновение осложнений в виде длительных кровотечений, инфицирования ран. Чем

позже начата гемостатическая терапия у больного гемофилией от момента развития кровоизлияния, тем хуже результаты проводимого лечения. Таким образом, любая травма у больного гемофилией сопряжена с развитием осложнений, в том числе и жизнеугрожающих, особенно при отсроченных обращениях пациентов за специализированной медицинской помощью.

В исследовании не выявлено зависимости тяжести травмы от типа агрессивности/виктимности пациента. Тем не менее необходимо отметить, что психопатологические расстройства, составляющие содержание агрессивного или виктимного поведения, обусловлены как личностными особенностями пациентов (личностными расстройствами), психическими заболеваниями, так и экзогенной патологией (органическое расстройство травматического, интоксикационного и иного генеза). Поэтому само понятие агрессивного или виктимного поведения, вероятно, стоит рассматривать как над-синдромальную диагностическую категорию, которой целесообразно руководствоваться, в частности, при проведении лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациентов с гемофилией и травматическими повреждениями искусственного характера.

Кроме того, существует необходимость в разработке программ для коррекции виктимного поведения у больных гемофилией с участием как травматологов-ортопедов и гематологов, так и психиатра и психолога. Помимо медикаментозной коррекции психопатологических и личностных нарушений, важна как рациональная психотерапия, так и, при необходимости, специфическая психологическая коррекция поведения, приводящего к травматизации пациентов. В частности, в качестве наиболее перспективной мишени психосоциальной коррекции можно выбрать внутреннюю картину болезни пациента. В недавнем исследовании [21] было установлено, что показатели высокого качества жизни (включая психологический, физический и социальный компоненты) связаны со специфическими репрезентациями заболевания и его лечения у больных гемофилией. Например, формирование внутренней ответственности за лечение и представлений о возможности контролировать заболевание может способствовать снижению риска появления дезадаптивных поведенческих реакций, сказываясь на физическом качестве жизни. Реалистичные представления о характере течения заболевания могут влиять на степень и качество вовлеченности в социальную жизнь. Само по себе благополучие в социальной жизни (в частности, в семье) может служить защитным фактором против проявления де-

структивного поведения, связанного с нежелательными последствиями. Так, в основе психологического благополучия при гемофилии А лежат реалистичные представления о болезни и возможности ее контролировать. Совместная коррекционная работа специалистов разного профиля с пациентом и его окружением может способствовать формированию адаптивной физической и социальной среды в целях профилактики деструктивного поведения и тем самым снизить возможные медицинские, психологические и финансовые риски некомплаентного поведения.

Выводы

1. Тактика ведения больных, вошедших в данное исследование, состоит в оказании комплексной медицинской помощи, включающей прежде всего гемостатическую терапию препаратами факторов свертывания крови с целью остановки или снижения темпа кровотечения, только после которой выполняется весь необходимый лабораторно-инструментальный комплекс диагностики (рентгеноскопия, МРТ/КТ-исследования и т.д.) и оказание травматологической либо общехирургической помощи.

2. У пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями оперативные вмешательства проводятся безотлагательно. При наличии обширных, напряженных гематом и нарушений целостности костей конечностей, требующих проведения остеосинтеза, оперативное пособие проводят отсрочено, после надежной остановки кровотечения.

3. В основе предложенной нами тактики диагностики и травматологического / хирургического лечения пациентов с гемофилией с признаками агрессивного или виктимного поведения, у которых выявляются травматические повреждения, – комплексная оценка данных анамнеза, инструментального и клинко-лабораторного обследования, по результатам которых определяют диагностические критерии (нарушение коагулологических показателей, наличие и интенсивность кровотечения, локализация и вид перелома), позволяющие персонализировано применять различные методы хирургического пособия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125\19

Литература

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 232 с. [Andreev Yu.N. Many faces hemophilia. Moscow: Newdiamed; 2006, p. 232. In Russian].

2. Выборных Д.Э. Виктимность у больных с гемофилиями. В сб.: *Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?* Под ред. Н.Г.Незнанова. СПб.: Алта Астра, 2014. 381–382 [Vybornykh D.E. Victimism in patients with hemophilia. In: Neznanov N.G. editor. *Interdisciplinary Approach to Understanding and Treating Mental Disorders: Myth or Reality?* St. Petersburg: Alta Astra; 2014. p.381–382. In Russian].
3. Выборных Д.Э., Королева А.А., Хрущев С.О., Зоренко В.Ю., Савченко В.Г. Психопатологические особенности виктимности у пациентов, страдающих гемофилией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2019;119(2):5–10 [Vybornykh D.E., Koroleva A.A., Khrushchev S.O., Zorenko V.Yu., Savchenko V.G. Psychopathological features of victimization in patients with hemophilia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova. 2019; 119(2): 5–10. In Russian] doi: 10.17116/jnevro20191190215
4. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Бувевич Е.И., Кудрявцева Л.М. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006; 3: 18–74 [Vorob'ev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S., Andreev Yu.N., Buevich E.I., Kudryavtseva L.M. et al. Management Protocol «Hemophilia». *Problemy standartizatsii v zdravookhranении (Health Standardization Issues)*. 2006; 3: 18–74. In Russian]
5. Ривман Д.В. Криминальная виктимология. СПб.: Питер, 2002. с. 304 [Rivman D.V. *Criminal Victimology*. St. Petersburg: Peter; 2002. p. 304. In Russian].
6. Thomsen F. Die akute Paranoia. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1909; 45(3):803–934.
7. Friedmann M. Beitrage zur Lehre von der Paranoia. I. Uber milde Paranoia-formen. *Monatschr. Psychiat. Neurol.* 1905; 17: 467–83.
8. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика. М., 1995. с. 143 [Gannushkin P.B. *Clinic of psychopathy: Their statics, dynamics, systematics*. Moscow: 1995. p. 143. In Russian].
9. Выборных Д.Э., Дробизhev М.Ю. Сутяжные нозогенные реакции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1999; 12: 17–23 [Vybornykh D.E., Drobizhev M.Yu. Litigious nosogenic reactions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. (Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova). 1999;12: 17–23. In Russian].
10. Van der Hart O., Nijenhuis E., Steele K., Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust. N. Z. J. Psychiatry [Internet]*. 2004; 38(11–12): 906–14. doi: 10.1080/j.1440-1614.2004.01480.x
11. Смуглевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л.К., Двойников С.Ю., Самушия М.А., Петелин Д.С. Диссоциативные расстройства в онкологии: психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014; 03–04: 4–14 [Smulevich A.B., Ivanov S.V., Myasnikova L.K., Dvoynikov S.Yu., Samushiya M.A., Petelin D.S. Dissociative disorders in oncology: psychopathology, aspects of comorbidity with personality disorders. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. (Mental disorders in general medicine)*. 2014; 03–04: 4–14. In Russian].
12. Симсон Т.П. Ошизоидных истериках. В кн: 1-й Всероссийский съезд по психоневрологии. М., 1923. 9–15 [Simson T.P. About schizoid hysterics. In: *1st All-Russian Congress on Psychoneurology*. M: 1923; p.9–15. In Russian].
13. Дереча В.А., Байков И.Р. Поведенческий профиль при виктимной зависимости личности. В кн.: 1-й национальный конгресс по социальной психиатрии: Психическое здоровье и безопасность в обществе. Научные материалы. М., 2004. 45–46 [Derecha V.A., Baikov I.R. Behavioral profile with victim identity. In: *1st National Congress of Social Psychiatry: Mental health and safety in society. Scientific materials*. M., 2004. p. 45–46. In Russian].
14. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г., Гемдзян Э.Г. Соматогенные и соматогенно провоцированные психозы при заболеваниях системы крови. Факторы риска соматогенных психозов при заболеваниях системы крови. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 38–43 [Vybornykh D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G., Gemdzhan E.G. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in hematological malignancies. Risk factors for somatogenic psychoses in hematological malignancies. *Terapevticheskii arkhiv. (Therapeutic Archive)*. 2008;80(7):38–43. In Russian].
15. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. с. 400 [Volkova S.A., Borovkov N.N. *The basics of clinical hematology: a training manual*. Nizhny Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2013. p. 400. In Russian].
16. Шутлов С.А., Данишян К.И., Карагулян С.Р., Васильев С.А., Копылов К.Г. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией. *Вестник службы крови России*. 2015; 2: 68–73 [Shutov S.A., Danishyan K.I., Karagyulyan S.R., Vasil'ev S.A., Kopylov K.G. Optimization of hemostatic replacement therapy during surgical interventions in hemophilia patients. *Vestnik sluzhby krovi Rossii. (Herald of the blood service of Russia)*. 2015;2:68–73. In Russian].
17. Иванов С.В., Петелин Д.С. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях. *Психические расстройства в общей медицине*. 2016; 03: 17–25 [Ivanov S.V., Petelin D.S. Typology of nosogenic reactions with the phenomena of autoaggression (procrastination phenomenon) in malignant neoplasms. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. (Mental disorders in general medicine)*. 2016; 03: 17–25. In Russian].
18. Шулуто Е.М., Левченко О.К., Гемдзян Э.Г., Городецкий В.М. Особенности периоперационного обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(4): 27–35 [Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gemdzhan E.G., Gorodetskii V.M. Features of perioperative analgesia in patients with hematological malignancies. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli. (Regional anesthesia and treatment of acute pain)*. 2014;8(4):27–35. In Russian].
19. Шулуто Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемдзян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 56–61 [Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gorodetskii V.M., Gemdzhan E.G., Konyashina N.I., Krechetova A.V. Anesthesia for hemophilia patients during orthopedic operations. *Terapevticheskii arkhiv. (Therapeutic Archive)*. 2014; 86(5): 56–61. In Russian].
20. Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Габеева Н.В., Савченко В.Г. Нарушения терапевтического сотрудничества (non-compliance) у пациентов с лимфогранулематозом. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009; 1: 32–34 [Vybornykh D.E., Moiseeva T.N., Gabeeva N.V., Savchenko V.G. Disorders of therapeutic cooperation (non-compliance) in patients with Hodgkin's lymphoma. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. (Mental disorders in general medicine)*. 2009; 1: 32–34. In Russian].
21. Khrushchev S., Vybornykh D.E., Koroleva A., Zorenko V. Psychological Factors of Subjective Quality of Life in Haemophilia A Patients with Joint Replacements. *Qual Life Res*. 2019; 28(Suppl. 1): S87.
22. Смуглевич А.Б. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 336 с. [Smulevich A.B. *Personality Disorders. The trajectory in the space of mental and somatic pathology*. Moscow: Medical News Agency; 2012. p. 336. In Russian].

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

М.С. Жигалова^{1,2*}, Д.Е. Кутепов^{1,3}, И.Н. Пасечник¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГБЗУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва,

³ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

A CHOICE OF OPTIMAL TREATMENT SCHEME IN PATIENTS WITH ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME COMPLICATED WITH ACUTE KIDNEY DAMAGE

M.S. Zhigalova^{1,2*}, D.E. Kutepov^{1,3}, I.N. Pasechnik¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Moscow, Russia,

³Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: mari-zhi91@mail.ru

Аннотация

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек, путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 78 больных (59 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 47 лет до 81 года (средний возраст 66.2 ± 5.1 года) с синдромом ишемии-реперфузии, возникшим после ампутации нижней конечности по поводу критической ишемии нижней конечности. Все больные были разделены на две группы: в 1-й группе ($n=40$, ретроспективная) проводили медикаментозную терапию, во 2-й ($n=38$, проспективная) – медикаментозную терапию в сочетании с комбинацией гемодиализа on-line и плазмообмена. Показаниями для начала экстракорпоральных методов лечения явились: гиперазотемия с приростом уровня креатинина >30 мкмоль/л/сут, уровня мочевины >5 ммоль/л/сут, снижение темпа диуреза <0.5 мл/кг/ч, превышение в 5 раз нормальных значений КФК и в 3 раза уровня миоглобина.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных 1-й группы на фоне медикаментозной терапии улучшение лабораторных показателей достигается к 7-м суткам пребывания в ОРИТ. У больных 2-й группы к 5-м суткам пребывания в ОРИТ зафиксировано достоверное снижение мочевины в 1.7 раза, креатинина в 3.2 раза, креатинфосфокиназы в 3.6 раза.

Заключение. Своевременное применение комбинации гемодиализа on-line и плазмообмена больным 2-й группы с синдромом ишемии-реперфузии позволило быстро купировать явления острого повреждения почек, уменьшить время пребывания в ОРИТ в 1.8 раза по сравнению с 1-й группой и избежать развития летальных осложнений.

Ключевые слова: критическая ишемия нижней конечности, синдром ишемии-реперфузии, гемодиализ on-line, плазмообмен.

Abstract

Purpose: To increase the effectiveness of treatment of patients with ischemia-reperfusion syndrome complicated by acute kidney damage by choosing an optimal combination of extracorporeal curative techniques.

Materials and methods. 78 patients (59 men and 19 women), aged 47 - 81 (mean age 66.2 ± 5.1), with ischemia-reperfusion syndrome which was developed after amputation of a lower limb for its critical ischemia, were taken into the study. All patients were divided into two groups: patients from Group 1 ($n = 40$, retrospective) had medicamentous therapy; patients from Group 2 ($n = 38$, prospective) had medicamentous therapy combined with hemodiafiltration on-line and plasma exchange. Indications for extracorporeal treatment were: hyperazotemia with an increase in creatinine level > 30 $\mu\text{mol/l/day}$, urea level > 5 mmol/l/day , decrease in diuresis rate <0.5 ml/kg/hour , 5 times excess of normal CPK values and 3 times excess of myoglobin level.

Results and discussion. Patients from Group 1 had better laboratory findings by Day 7 in ICU. Patients from Group 2, by Day 5 in ICU, had a significant decrease of urea by 1.7 times, creatinine by 3.2 times, creatine phosphokinase by 3.6 times.

Conclusion. The timely performed combination of hemodiafiltration on-line and plasma exchange in patients of Group 2 with ischemia-reperfusion syndrome quickly stopped the process of acute kidney damage and reduced the length of stay in ICU by 1.8 times, as compared to Group 1, as well as prevented lethal complications.

Key words: critical ischemia of lower limbs, ischemia-reperfusion syndrome, hemodiafiltration on-line, plasma exchange.

Ссылка для цитирования: Жигалова М.С., Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н. Выбор оптимальной схемы лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 58-63.

Синдром ишемии-реперфузии (СИР) представляет собой многофакторный процесс, развивающийся на фоне восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергавшемся ишемии или после травматической ампутации.

В настоящее время СИР встречается достаточно часто, и это связано с увеличением числа реконструктивных операций на артериях нижних конечностей по поводу критической ишемии нижней конечности (КИНК). Термин «критическая ишемия нижних конечностей» (critical limb ischemia) был впервые предложен P.R. Bell для обозначения состояния больных с клиническими признаками крайней степени нарушения кровоснабжения конечности и высокой вероятностью ее ампутации [1].

Согласно данным литературы, частота КИНК колеблется от 500 до 1000 случаев на 1 млн населения [2,3]. Прогноз, представленный Всемирной организацией здравоохранения, рисует неутешительную картину, так как в ближайшие годы ожидается рост больных с КИНК на 5-7 % [4].

Главным фактором, приводящим к развитию КИНК, является атеросклеротическое поражение артерий нижней конечности. К другим факторам риска КИНК относятся сахарный диабет, васкулиты, заболевания соединительной ткани, эмболии или тромбозы [5,6].

В настоящее время реконструктивные эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей являются основным методом лечения КИНК. Однако необходимо учитывать, что после реконструктивных эндоваскулярных операций не всегда наблюдается позитивный исход. В результате рестенозов, анатомических особенностей пораженных артерий, тяжелой сопутствующей патологии частота ампутаций нижних конечностей может составлять 10-20 %. Летальность у больных после ампутации нижней конечности в течение первых 30 сут достигает 25-39 %. Основными причинами летальности являются СИР и полиорганная недостаточность [7,8].

В основе патогенеза СИР лежит повреждение ферментных систем биологического окисления в условиях длительной ишемии, в результате чего нарушается транспорт кислорода и субстратов, необходимых для образования энергии. Запускается компенсаторный путь производства энергии — анаэробный гликолиз. Истощение запасов АТФ и

увеличение концентрации молочной кислоты вызывают деполяризацию мембран, одновременно в результате дисфункции ионных насосов происходит нарушение транспорта веществ через мембрану. Выход калия из клетки обуславливает увеличение объема внеклеточной жидкости и развитие ишемического отека, а кальций и натрий, напротив, поступают в нее, приводя к увеличению внутриклеточного объема и повреждению внутриклеточных структур, в первую очередь митохондрий. За восстановлением кровотока происходит увеличение образования активных форм кислорода, основной путь которого связан с окислением гипоксантина - продукта распада АТФ [9].

В нормальных физиологических условиях метаболизм гипоксантина осуществляется под действием фермента ксантиндегидрогеназы, но последний в условиях ишемии трансформируется в ксантиноксидазу, следовательно, метаболизм в данном случае протекает по иному пути, где, помимо гипоксантина, субстратом является молекулярный кислород, а одним из продуктов реакции — супероксидный радикал, обладающий выраженным цитотоксическим действием. При последующем восстановлении кровотока происходит значительное увеличение продукции супероксидного радикала в условиях усиленной оксигенации. Активные формы кислорода, взаимодействуя с белками и углеводами, вызывают нарушение процессов метилирования, окислительного дезаминирования и приводят к образованию таких токсичных веществ, как перекиси, гидроперекиси, кетоны, альдегиды.

Вступая во взаимодействие с клеточными мембранами, свободнорадикальные формы кислорода вызывают перекисное окисление липидов, изменение структуры белков с увеличением проницаемости. Высвобождение значительного количества свободных радикалов приводит к повреждению эндотелия и нарушению микроциркуляции. Данные изменения связаны с недостаточным восстановлением функции микроциркуляторной системы, которая не способна справиться с резким увеличением притока артериальной крови [9].

Системное влияние активных метаболитов перекисного окисления липидов определяется способностью последних выходить из мембран в связи с их более выраженной гидрофильностью по сравнению с исходными липидами. Это делает продукты перекисного окисления липидов од-

ним из главных факторов развития генерализованных гемодинамических расстройств. В условиях реперфузии продукты перекисного окисления липидов дают вазоконстрикторный эффект, вызывая системную гипотензию в результате отрицательного инотропного и кардиодепрессивного влияния [10].

После развития СИР эндогенные лиганды активируют систему комплемента. В результате формирования терминальных компонентов комплементарной цепи C3a, C5a и мембран-атакующего комплекса C5b-9, каждый из которых играют важную роль в усилении воспалительного ответа, хемотаксиса, активация нейтрофилов индуцирует непосредственный лизис клеток и тубулоинтерстициальное повреждение [11].

Наряду с вышеописанными расстройствами в условиях длительной ишемии происходит массивное разрушение мышечной ткани, что ведет к повышению креатинфосфокиназы (КФК) и высвобождению миоглобина, который выпадает в осадок в виде кислого гематина, приводя к закупорке восходящей части петель нефронов. Кроме того, являясь эндогенным токсином, миоглобин наряду с микроциркуляторными нарушениями играет значительную роль в развитии острого канальцевого некроза, что приводит в свою очередь к развитию острого повреждения почек (ОПП) [12, 13].

При реперфузии возврат кислорода в ткани стимулирует клетки тканей к выработке сверхокисленных анионов, гидроксильных радикалов, перекиси водорода с дальнейшим повреждением тканей. Феномен эндотелиальной адгезии с клеточной миграцией через эндотелий и местным «оксидативным взрывом» активированных нейтрофилов приводит к массивному интерстициальному отеку. Ишемически-реперфузионное повреждение наиболее тяжело отражается на системе циркуляции почек и легких, приводя к развитию полиорганной недостаточности (ПОН), одним из компонентов которой является ОПП.

Основной задачей терапии больных СИР является восполнение объема циркулирующей крови, нормализация микроциркуляции, коррекция водно-электролитных и кислотно-основных нарушений, уменьшение уровня интоксикации за счет дилуции токсинов и стимуляции диуреза.

В настоящее время экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ) играют важную роль при купировании клинических проявлений СИР. В основе действия ЭМЛ на организм больного лежит снижение уровня интоксикации, коррекция уремических нарушений, контроль водно-электролитного и кислотно-основного обмена [2, 14].

Цель исследования — повысить эффективность лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек, путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

Материалы и методы

В исследование было включено 78 больных (59 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 47 лет до 81 года (средний возраст 66.2 ± 5.1 года) с СИР, возникшим после ампутации нижних конечностей по поводу КИНК. Тяжесть состояния больных на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) составляла 16.4 ± 0.9 балла.

После операции больные были переведены в ОРИТ, где начата медикаментозная терапия (МТ). МТ включала инфузионную терапию, направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, антикоагулянты, антибиотики. По показаниям проводилась гемотрансфузия. МТ проводилась под контролем центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений, артериального давления, количества выделенной мочи.

В результате динамического наблюдения в ОРИТ в течение 1-х суток на фоне проведения МТ у больных развились клиничко-лабораторные признаки ОПП (3-я стадия по AKIN).

Все больные были разделены на две группы: в 1-й группе ($n=40$), контрольной (средний возраст 65.3 ± 5.5 года), проводили МТ, во 2-й группе ($n=38$) (средний возраст 66.9 ± 5.1 года) — МТ в сочетании с комбинацией гемодиализа on-line (ГДФ on-line) и плазмообмена (ПО).

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Результаты лечения контрольной группы были взяты из ретроспективного анализа историй болезни. Основная группа — проспективное исследование.

Показаниями для начала ЭМЛ явились: гиперазотемия с приростом уровня креатинина >30 мкмоль/л/сут, уровня мочевины >5 ммоль/л/сут, снижение темпа диуреза <0.5 мл/кг/ч, превышение в 5 раз нормальных значений КФК и в 3 раза уровень миоглобина.

В лечении больных использовались следующие методики ЭМЛ: ГДФ on-line и ПО.

ГДФ on-line проводилась на аппарате «Искусственная почка» Dialog+ (B. Braun, Германия), диализатор Elisio-17 (Nipro, Бельгия). Параметры ГДФ on-line: скорость кровотока 250–300 мл/мин, скорость субституата 2500–2800 мл/мин, скорость ди-

ализирующего раствора 300-320 мл/мин, ультра-фильтрация 500-2500 мл (в зависимости от степени гипергидратации). Длительность от 3 до 4 ч. Интервал между сеансами 36-48 ч. Гепаринизация 4-5 тыс. ед.

ПО проводился на аппарате Multifiltrat (Фрезениус, Германия) с использованием плазмафильтра MPS 0.5 P2 dry (Фрезениус, Германия). Объем удаляемой плазмы составил 1800 ± 205 мл. Замещение удаляемого объема плазмы проводилось свежесмороженной плазмой и раствором коллоида в соотношении 2:1. Средняя продолжительность сеанса ПО составила 2.5 ± 0.5 ч. Антикоагуляцию осуществляли постоянной инфузией гепарина в экстракорпоральный контур в дозе 5 ед/кг/ч.

В качестве сосудистого доступа использовали 2-просветный диализный катетер, установленный во внутреннюю яремную или подключичную вену.

Для динамического наблюдения за параметрами гомеостаза был использован комплекс клиничко-лабораторных показателей с определением уровней КФК, миоглобина, креатинина, мочевины сыворотки крови, лактата.

Определение всех биохимических показателей осуществляли на автоматическом анализаторе OLYMPUSAU 2700 (Япония). Проводилось измерение суточного темпа диуреза.

Обследование проводили при поступлении больного в ОРИТ (исходно), на 1, 5 и 7-е сутки наблюдения.

Обработку данных проводили с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel. Величины средних значений признаков указаны в границах $M \pm d$. Степень изменения признака считали достоверной при величине возможной ошибки (p) меньше 0.05 в сравнении с исходными данными.

Результаты и обсуждение

При поступлении в ОРИТ у больных 1-й группы в анализах крови зафиксированы следующие

данные: креатинин 174.7 ± 12.6 мкмоль/л, мочевина 10.6 ± 1.81 ммоль/л, лактат 1.8 ± 0.02 ммоль/л. Диурез составил 322.0 ± 24.6 мл/сут. В течение 1-х суток пребывания в ОРИТ, несмотря на МТ, отмечено дальнейшее повышение азотемии, лактата, снижение суточного диуреза (табл. 1). Тенденция к восстановлению диуреза и нормализации лабораторных показателей наблюдалась только к 7-м суткам динамического наблюдения: уровень мочевины составил 10.1 ± 1.4 ммоль/л ($p > 0.05$ по сравнению с исходным), креатинина — 190.7 ± 12.6 мкмоль/л ($p > 0.05$), лактата — 1.4 ± 0.08 ммоль/л ($p > 0.05$). Отмечено увеличение суточного диуреза до 903.7 ± 15.4 мл ($p < 0.05$). В табл. 1 представлены лабораторные показатели СИР, которые включают КФК и миоглобин. Исходно данные показатели существенно превышали нормальные значения, что указывало на тяжелое течение данного синдрома. На 7-е сутки динамического наблюдения отмечалось достоверное снижение КФК до 1892.5 ± 30.4 ед/л и миоглобина до 88.4 ± 10.7 нг/мл (см. табл. 1). Однако представленные показатели все еще превышали нормальные значения.

Сроки пребывания больных 1-й группы в ОРИТ составили 13.4 ± 3.65 сут. Летальность больных, которым проводилась МТ, составила 12.5 %. Основной причиной летальности было прогрессирование ПОН.

Динамика лабораторных показателей у больных 2-й группы представлена в табл. 2. На 1-е сутки наблюдения отмечено дальнейшее повышение уровня мочевины до 14.5 ± 4.1 ммоль/л, креатинина до 324.6 ± 22.9 мкмоль/л, снижение диуреза до 218.4 ± 20.6 мл/сут. Уровень лактата составил 1.9 ± 0.07 ммоль/л. Проведение ГДФ on-line привело к достоверному снижению мочевины, креатинина и лактата. На 5-е и 7-е сутки динамического наблюдения данные показатели были достоверно ниже исходных значений. У больных 2-й группы при поступлении в ОРИТ

Таблица 1

Изменение лабораторных показателей у больных первой группы с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Исходно	Этапы исследования, сутки		
		1-е	5-е	7-е
КФК, ед/л	2966.1 ± 122.4	$4236.5 \pm 84.7^*$	$4002.7 \pm 22.8^*$	$1892.5 \pm 30.4^*$
Миоглобин, нг/мл	154.3 ± 9.71	162.2 ± 12.8	146.8 ± 11.3	$88.4 \pm 10.7^*$
Лактат, ммоль/л	1.8 ± 0.02	2.1 ± 0.04	2.1 ± 0.12	1.4 ± 0.08
Мочевина, ммоль/л	10.6 ± 1.81	12.7 ± 1.4	10.8 ± 1.2	10.1 ± 1.4
Креатинин, мкмоль/л	174.7 ± 12.6	$298.6 \pm 10.2^*$	$362.5 \pm 13.4^*$	190.7 ± 12.6
Диурез, мл/сут	322.0 ± 24.6	348.2 ± 16.7	$554.5 \pm 22.8^*$	$903.7 \pm 15.4^*$

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа,

* — $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями

Изменение лабораторных показателей у больных 2-й группы с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Исходно	Этапы исследования, сутки		
		1-е	5-е	7-е
КФК, ед/л	3221.3±162.2	1334.2±115.8*	888.7±32.7*	572.7±28.5*
Миоглобин, нг/мл	215.7±22.3	90.6±18.5*	30.4±8.7*	24.6±3.65*
Лактат, ммоль/л	2.1±0.02	1.8±0.04*	1.0±0.02*	0.8±0.05*
Мочевина, ммоль/л	12.6±2.1	14.5±4.1	8.4±1.5*	5.8±1.12*
Креатинин, мкмоль/л	231.6±28.7	324.6±22.9*	101.5±6.7*	78.4±5.3*
Диурез, мл/сут	308.4±32.2	218.4±20.6	2010.2±17.2*	2520.7±14.1*

Примечание: КФК – креатинфосфокиназа,

* – $p < 0.05$ по сравнению с исходными показателями.

регистрировались высокие значения КФК – до 3221.3 ± 162.2 ед/л, миоглобина – до 215.7 ± 22.3 нг/мл (см. табл. 2). Учитывая значимое повышение лабораторных показателей СИР, нами были выполнены сеансы ПО. Это способствовало достоверному снижению данных лабораторных показателей к 5-м суткам динамического наблюдения. На 7-е сутки регистрировалось снижение КФК до 572.7 ± 28.5 ед/л ($p < 0.05$), миоглобина до 24.6 ± 3.65 нг/мл ($p < 0.05$).

В дальнейшем все больные 2-й группы были переведены из ОРИТ. Продолжительность госпитализации в ОРИТ составила 7.4 ± 1.2 сут.

Исходя из патогенеза синдрома СИР, тяжелые осложнения развиваются в результате массивного поступления в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления из участков ранее ишемизированной нижней конечности. Часть токсинов не элиминируется почками, что приводит к развитию ОПП, что ухудшает прогноз течения заболевания. В первую очередь это относится к миоглобину, который в кислой среде выпадает в осадок в виде гематина, что влечет за собой закупорку восходящей части петель нефронов [6].

Нами была изучена эффективность комбинации ГДФ on-line и ПО у больных с СИР. Причиной выбора данной комбинации ЭМЛ, на наш взгляд, явилось эффективное дополнение одного метода другим. Эффективность ГДФ on-line связана со способностью элиминировать мочевину, креатинин и устранять гипергидратацию. ПО позволяет удалять высокомолекулярные соединения и продукты распада тканей, такие как миоглобин [15, 16].

В результате терапии с применением комбинации ГДФ on-line и ПО у больных 2-й группы было достигнуто достоверное снижение уровней моче-

вины и креатинина, лактата, миоглобина, КФК в сыворотке крови и увеличение суточного диуреза на 5-е сутки наблюдения в ОРИТ, в то время как у больных 1-й группы тенденция к нормализации исследуемых параметров наблюдалась только к 7-м суткам наблюдения в ОРИТ.

Включение ГДФ on-line и ПО в медикаментозную терапию больных с СИР сократило время пребывания в ОРИТ в 1.8 раза у больных 2-й группы по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Одной из актуальных проблем современной медицины является выбор и оптимизация лечения больных с КИНК. Основным методом лечения КИНК является хирургический, направленный на восстановление кровотока в пораженной конечности. Однако у части больных после оперативного вмешательства в связи с длительностью КИНК и хирургической операции развивается СИР. У этих пациентов после восстановления кровотока в ишемизированной конечности на фоне прогрессирования синдрома СИР нередко отмечается развитие ОПП. Стандартная МТ в данной ситуации является неэффективной и требует назначения ЭМЛ.

В результате своевременного проведения комбинации ГДФ on-line и ПО у больных с СИР, осложненным развитием ОПП, отмечено быстрое снижение креатинина, мочевины, лактата, миоглобина, КФК и восстановление темпа суточного диуреза.

Таким образом, выбранное нами сочетание двух методов экстракорпоральной детоксикации (ГДФ on-line и ПО) является эффективным у больных с СИР, так как позволяет сократить сроки пребывания в ОРИТ и предотвратить развитие летальных осложнений, таких как ОПП и ПОН.

Литература

1. Bell P.F., Charlesworth D., DePalma R.G. The definition of critical ischemia of a limb. *Brit. J. Surg.* 1982; 69: 2. doi: 10.1007/s00547-005-2030-1.
2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl): 5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
3. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Ульянов Н.Д. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей методами оценки регионарного кровотока. *Хирургия.* 2013; 5: 68-72 [Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Ulyanov N.D. Prediction of the results of surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities by methods of assessing regional blood flow. *Surgery.* 2013; 5: 68-72. In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-640.
4. Сударев, А.М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 3: 26-32 [Sudarev A.M. Treatment of chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013; 3: 26-32. In Russian].
5. Бокерия Л.А. Методы диагностики. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Российский согласительный документ. Периферические артерии. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2010; 1: с. 176 [Bockeria L.A. Diagnostic methods. In: Clinical guidelines for the management of patients with vascular arterial pathology. Russian agreement paper. *Peripheral arteries.* Moscow: Bakulev National Medical Research Center For Cardiovascular Surgery RAMS. 2010; 1: p. 176. In Russian].
6. Кутепов Д.Е., Жигалова М.С., Пасечник И.Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии. *Казанский медицинский журнал.* 2018; 99(4): 640-644 [Kutepov D.E., Zhigalova M.S., Pasechnik I.N. Pathogenesis of ischemia-reperfusion syndrome. *Kazan Medical Journal.* 2018; 99(4): 640-644. In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-640.
7. Барбараш Л.С. Золоев Г.К., Чеченин Г.И., Васильченко Е.М., Коваль О.А., Литвиновский С.В. и др. Динамика показателей числа больших ампутаций и летальности при заболеваниях артерий конечностей в период 1993-2007 годы. Результаты популяционного исследования. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010; 16(3): 20-25 [Barbarash L.S., Zoloev G.K., Chechenin G.I., Vasilchenko E.M., Koval O.A., Litvinovsky S.V. et al. Dynamics of indicators of the number of large amputations and mortality in diseases of the arteries of the extremities in the period from 1993-2007. The results of a population study. *Angiology and Vascular Surgery.* 2010; 16(3): 20-25. In Russian].
8. Вачев А.Н., Черновалов Д.А., Михайлов М.С. О сроках выполнения малых ампутаций при хронической критической ишемии нижних конечностей после успешной сосудистой реконструкции. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 2: 131-136 [Vachev A.N., Chernovalov D.A., Mikhailov M.S. On the timing of small amputations in chronic critical lower limb ischemia after successful vascular reconstruction. *Angiology and Vascular Surgery.* 2012; 2: 131-136. In Russian].
9. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. *Вестник интенсивной терапии.* 2004; 3: 27-31 [Pasechnik I.N. Oxidative stress and critical conditions in surgical patients. *Herald intensive care.* 2004; 3: 27-31. In Russian].
10. Bonventre J.V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(11): 4210-4221. doi: 10.1172/JCI45161.
11. Danobeitia J.S., Djamali A, Fernandez L.A. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2014; 7: 16. doi: 10.1186/1755-1536-7-16.
12. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. с. 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute damage to the kidneys. Moscow: LLC Publishing house «Medical Information Agency», 2015. p. 488. In Russian].
13. Baines C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16(3-4): 239-243. doi: 10.3892/mm.2016.5208.
14. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13(5): 85-108 [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Critical Detoxification: An Understanding of a Scientific Problem in the 21st Century (Review). *General resuscitation.* 2017; 13(5): 85-108. In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
15. Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macià J., Carreras J., Soler J. et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 487-497. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
16. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical issues. *Blood Purif.* 2015; 40(suppl. 1): 2-11. doi: 10.1159/000437403.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.С. Пряхин^{1,2*}, С.С. Мурашко^{1,2}, С.А. Бернс³, И.Н. Пасечник¹, Н.В. Арсеньева²,
М.П. Дьякова², Н.М. Гафурова², М.А. Гончарова², О.Л. Горшколепова²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

AGGREGATION OF THROBOCYTES AS A MARKER OF EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I.S. Pryakhin^{1,2*}, S.S. Murashko^{1,2}, S.A. Berns³, I.N. Pasechnik¹, N.V. Arsen'yeva²,
M.P. D'yakova², N.M. Gafurova², M.A. Goncharova², O.L. Gorshkolepova²

¹Central State Medical Academe of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²United Hospital with Outpatient health center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

E-mail: vanja.prjakhin@mail.ru

Аннотация

Изучалась возможность использования остаточной реактивности тромбоцитов в качестве маркера эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими и острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование включено 102 пациента с различными формами ИБС и различными комбинациями антиагрегантной терапии. Пациентам проводилось тестирование функции тромбоцитов с помощью оптической трансмиссионной агрегатометрии. По результатам исследования данный метод может использоваться для персонализации терапии антиагрегантами и предотвращения ее ишемических и геморрагических осложнений.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, оптическая трансмиссионная агрегатометрия, тромбоз стента, ишемическая болезнь сердца.

Abstract

Residual platelet reactivity (RPR) was studied as a marker of effectiveness and safety of antiplatelet therapy in patients with chronic and acute forms of ischemic heart disease (IHD). 102 patients with various forms of IHD and various combinations of antiplatelet therapy were taken into the study. Their platelet function was tested with optical transmission aggregatometry. As it has been shown, the discussed technique can be used for personified antiplatelet therapy and can prevent its ischemic and hemorrhagic complications.

Key words: antiplatelet therapy, optic transmittance aggregometry, stent thrombosis, coronary heart disease.

Ссылка для цитирования: Пряхин И.С., Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н., Арсеньева Н.В., Дьякова М.П., Гафурова Н.М., Гончарова М.А., Горшколепова О.Л. Агрегация тромбоцитов как маркер эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 64-71.

В современной медицине антиагрегантная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Цель использования антиагрегантной терапии — снижение риска возникновения ишемических событий у

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным фактором патогенеза которых является атеротромбоз. Наличие значимых атеросклеротических изменений артерий предполагает моно-терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты

(АСК) или клопидогрела; лечение острого коронарного синдрома (ОКС) и выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей препарат ацетилсалициловой кислоты совместно с одним антиагрегантом из группы производных тиеноперидинов - блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). Современные клинические рекомендации обязывают применять ДАТТ после проведения стентирования коронарных артерий в течение 12 мес. с последующим переходом на монотерапию АСК либо клопидогрелом [1]. Таким образом, становится понятным, что количество пациентов, получающих антиагрегантную терапию, весьма значительно.

Широкое применение антиагрегантной терапии требует от клинициста лабораторного контроля ее эффективности и безопасности. Для оценки эффекта использования антиагрегантной терапии применяются различные методы исследования агрегации тромбоцитов: оптическая агрегатометрия по Борну, импедансная агрегатометрия, оценка фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии и др. Также существуют стандартизованные автоматические тест-системы (например, VerifyNow), которые позволяют быстро, «прикроватно» оценить функцию тромбоцитов [2]. Метод оптической трансмиссионной агрегатометрии заключается в определении пиковой (максимальной) агрегации тромбоцитов в плазме крови при добавлении к ней индукторов агрегации [аденозин дифосфат (АДФ), адреналин и др.]. На данный момент оптимальные границы референсных значений для данного метода четко не определены.

В связи с различной эффективностью антиагрегантной терапии во многих клинических исследованиях подчеркивается значимость оценки ее эффекта. Адекватное подавление функции тромбоцитов обеспечивается не у всех пациентов, получающих антиагрегантные препараты. Для обозначения неэффективности терапии антиагрегантами используются термины: «резистентность» к антиагрегантной терапии; «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ). «Резистентностью» считается снижение агрегации тромбоцитов на фоне индукции АДФ по отношению к исходному значению в процентах. При снижении агрегации тромбоцитов <10 % пациентов рассматривают как «резистентных», 10-29 % - «частично резистентных», >30 % - «чувствительных» к антиагрегантной терапии. По различным данным, показатель «резистентности к АСК» колеблется от 5 до 45 % (в среднем 20-25 %) [3, 4]. «Резистентность» к клопидогрелу в популяции, по некоторым данным, составляет от 20 до 25 %, а к

ДАТТ, включающей клопидогрел, - около 6 % [3, 5, 6]. Наличие «резистентности» к клопидогрелу ассоциировано с увеличением риска возникновения неблагоприятных коронарных событий в 8 раз [6]. В настоящее время понятие «резистентность» к антиагрегантам теряет свою значимость, потому что исходное состояние агрегации тромбоцитов часто неизвестно и определить степень ее снижения не всегда возможно. Для оценки недостаточного подавления функции тромбоцитов в медицинской литературе введен термин «остаточная реактивность тромбоцитов» (ОРТ) - это уровень активности тромбоцитов, который был определен после приема рекомендуемых доз антиагрегантной терапии. Высокие значения ОРТ, выявленные на фоне приема стандартных доз антиагрегантов, позволяют сделать вывод о неспособности данных препаратов подавить реактивность тромбоцитов. Напротив, низкие значения ОРТ позволяют судить об избыточном антиагрегантном эффекте. Таким образом, в клиническую практику введены термины ВОРТ, а также низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ). Во многих исследованиях доказано, что ВОРТ ассоциирована с повышением риска ишемических осложнений и тромбоза стента [7-9], а НОРТ - с повышением риска возникновения кровотечений [7-13].

Проблемы в лечении пациентов, получающих антиагрегантную терапию, связаны с развитием ряда осложнений: тромбоза стента, повторных ишемических событий или кровотечения. Тромбоз стента клиницисту следует рассматривать как неудачу терапии дезагрегантами, часто данное осложнение оказывается фатальным. Частота тромбоза стента, по данным литературы, составляет от <1 до 2.4 % и зависит от характера антиагрегантной терапии, продолжительности наблюдения, типа коронарного стента и других факторов [14-16]. Риск развития кровотечений обусловлен продолжительностью и интенсивностью антитромбоцитарной терапии. Возникновение неблагоприятных исходов в случае применения антиагрегантной терапии напрямую зависит от значений ОРТ. В исследовании G. Parodi и соавт. (2011) с использованием оптической агрегатометрии с выбранным значением ВОРТ ≥ 70 % наблюдалось увеличение сердечно-сосудистой смертности и ишемических явлений (14.6 % против 8.7 %, $p=0.003$), тромбоза стента (6.1 % против 2.9 %; $p=0.01$) [9]. В исследовании N.J. Breet и соавт. (2010) у пациентов с ВОРТ ≥ 64.5 % риск тромбоза стента выше в 3.85 раза (0.6 % против 2.3 %; $p=0.017$) [7]. ВОРТ по результатам исследований зависит от предикторов (факторов риска), влияющих на функцию тромбоцитов. Высокая ОРТ к АДФ на фоне применения клопидогрела ассоциировалась с возрастом старше 65 лет, женским полом, наличием сахарного диабета, носительством

полиморфизмов CYP2C19(*1/*2) (*2/*2) [3], снижением функции левого желудочка, почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови > 1.5 мг/дл), острым коронарным синдромом (ОКС) [17] и другими факторами.

Значения ОРТ и повышение риска осложнений зависят от генетического полиморфизма пациента (в первую очередь это актуально для препаратов клопидогрела). Возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось у носителей аллелей, кодирующих сниженную функцию цитохрома CYP2C19. Риск тромбоза стента был выше в 2.51 раза у носителей генотипа CYP2C19(*1/*2) и в 4.78 раза у носителей генотипа CYP2C19(*2/*2) [18]. В исследовании GRAVITAS выявлено, что носительство аллелей CYP2C19*2 достоверно коррелирует с ВОРТ [19]. Выявлена значимая корреляция у пациентов, являющихся носителями аллеля CYP2C19*17, с риском возникновения кровотечений. Как у гомозиготных, так и у гетерозиготных носителей данного аллеля выявлены более низкие значения агрегации тромбоцитов по сравнению с гомозиготами CYP2C19(*1/*1) [20].

Такие препараты, как тикагрелор и прасугрел, обладают более сильным антиагрегантным действием и более предсказуемой фармакокинетикой в отличие от клопидогрела [21, 22]. Определение ответа на применение данных препаратов имеет смысл преимущественно для оценки риска кровотечений у пациентов на фоне НОРТ, но не исключает выявление ВОРТ и ишемических осложнений на фоне их применения.

Определение оптимального диапазона референсных значений и унификация агрегатометрии позволят клиницистам объективно оценивать эффект антиагрегантной терапии и предотвращать развитие ишемических и геморрагических осложнений. Для метода оптической агрегатометрии диапазон референсных значений не определен, что обуславливает необходимость дополнительных клинических наблюдений.

Таким образом, оценка антитромбоцитарной функции обоснована и представляет собой серьезную задачу, заключающуюся в изучении и предотвращении осложнений антиагрегантной терапии.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования остаточной агрегации тромбоцитов в качестве маркера эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими и острыми формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

В исследование было включено 102 пациента (28 женщин, 74 мужчины) в возрасте от 39 лет до 91 года (средний возраст 68.2 ± 10.96 года), госпитализиро-

ванных в палаты реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» с января 2017 г. по август 2018 г. с хроническими и острыми формами ИБС. Мы наблюдали 67 пациентов с хроническими формами ИБС (стенокардия напряжения - 64 пациента, безболевая форма ИБС - 3 пациента, постинфарктный кардиосклероз - 5 пациентов) и 35 пациентов с острыми формами ИБС (острый инфаркт миокарда - 7 пациентов, нестабильная стенокардия - 28 пациентов). В качестве клинических факторов риска резистентности к антитромбоцитарным препаратам и развития последующих осложнений рассматривали пол, возраст, гиперлипидемию, сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, артериальную гипертонию (табл. 1).

Всем пациентам проводили исследование максимальной агрегации тромбоцитов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), креатинина плазмы [с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕП], глюкозы сыворотки крови (табл. 2). В качестве лабораторного критерия оценки функции тромбоцитов мы использовали исследование пиковой (максимальной) агрегации тромбоцитов методом оптической трансмиссионной агрегатометрии по методу Борна с индуктором АДФ 5 мкмоль (аппарат АРАКТ 4, Германия). Данный метод был выбран, потому что является «золотым» стандартом агрегатометрии, к его достоинствам можно отнести количественную шкалу результатов, возможность оценки динамики процесса, использование множества различных агонистов. Измерение агрегации тромбоцитов проводили как у пациентов, получающих поддерживающую дозу антиагрегантов: АСК 75-100 мг в сутки ($n=39$), клопидогрел 75 мг в сутки ($n=10$), АСК 75-100 мг в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки ($n=41$), АСК 75-100 мг в сутки и тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки ($n=6$), так и не получающих данные препараты по причине отказа от терапии или низкой compliance пациентов ($n=6$) (табл. 3).

В исследование включали пациентов, получающих антиагреганты не менее 7 сут. Среди пациентов оценивалось наличие осложнений - тромбоз стента, кровотечение. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 22. Непрерывные величины представляли как средние значения в виде $M \pm SD$. Для сравнения средних между двумя независимыми выборками использовали T -критерий. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ. Статистически значимыми различия между показателями считали при $p < 0.05$.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Абсолютное число, <i>n</i>	Доля, %
Мужчины	74	72.5
Женщины	28	28.5
ИБС	102	100
Стенокардия напряжения	64	62.7
Нестабильная стенокардия	28	27.5
Безболевая форма ИБС	3	2.9
ПИКС	5	4.9
Острый инфаркт миокарда	7	6.9
ИМ в анамнезе	38	37.2
Стентирование коронарных артерий	71	69.6
Артериальная гипертония	94	92.1
Сахарный диабет	23	22.5
Гиперлипидемия	22	21.5

Таблица 2

Данные лабораторных исследований у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС

Показатель	Все пациенты с ИБС ($M \pm SD$)	Пациенты с острыми формами ИБС ($M \pm SD$)	Пациенты с хроническими формами ИБС ($M \pm SD$)
Общий холестерин, ммоль/л	4.33 ± 1.21	4.25 ± 1.16	4.38 ± 1.25
ЛПНП, ммоль/л	2.51 ± 0.35	2.43 ± 0.98	2.58 ± 1.17
ЛПВП, ммоль/л	1.11 ± 1.14	1.15 ± 0.47	1.09 ± 0.28
Триглицериды, ммоль/л	1.54 ± 0.73	1.47 ± 0.67	1.58 ± 0.75
Глюкоза, ммоль/л	6.37 ± 1.80	6.8 ± 2.35	6.23 ± 1.42
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 ± 21.5	72.7 ± 23	71.2 ± 19.4

Таблица 3

Антиагрегантная терапия у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС

Антиагреганты	<i>n</i> (%)	Острые формы ИБС, <i>n</i> (%)	Хронические формы ИБС, <i>n</i> (%)
АСК 75-100 мг/сут	39 (38.2)	0 (0)	39 (100)
КЛ 75 мг/сут	10 (9.8)	0 (0)	10 (100)
АСК 75-100 мг/сут и КЛ 75 мг/сут	41 (40.2)	33 (80.5)	8 (19.5)
АСК 75-100 мг/сут и ТК 90 мг/сут	6 (5.9)	2 (33.3)	4 (66.6)
Без терапии	6 (5.9)	0 (0)	6 (100)

АСК - ацетилсалициловая кислота, КЛ - клопидогрел, ТК - тикагрелор.

Результаты

При измерении агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих различные схемы антиагрегантной терапии, выявлены следующие значения ОРТ: АСК – 45.1 ± 17.6 %, клопидогрел – 32.20 ± 16.7 %, АСК и клопидогрел – 32.07 ± 22.9 %; АСК и тикагрелор – 17.6 ± 21.6 %. Данные показатели максимальной агрегации мы принима-

ли за ОРТ. У группы пациентов, не принимающих антиагрегантную терапию, показатель агрегации тромбоцитов составил 48.8 ± 18.8 %. Рекомендации по пороговой точке ВОРТ не установлены и варьируют в достаточно больших пределах [7, 9]. В нашем исследовании мы выбрали пороговую точку ВОРТ >45 %, так как эти значения были средними для больных, принимавших АСК, и практи-

Сравнение эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС

Группы пациентов	ОПТ			Тромбоз стента		Кровотечение	
	($M \pm SD$), %	AT ≤ 45 , n (%)	ВОПТ AT >45 , n (%)	n	AT ($M \pm SD$), %	n	AT ($M \pm SD$), %
АСК, n=39	45.1 $\pm$ 17.6	19 (48.7)	20 (51.3)	2	49.5 $\pm$ 0.7	1	60
КЛ, n=10	32.2 $\pm$ 16.7	8 (80)	2 (20)	0	-	1	37
АСК+КЛ, n=41	32.1 $\pm$ 22.9	32 (78)	9 (22)	2	67 $\pm$ 45.2	0	-
АСК+ТК, n=6	17.6 $\pm$ 21.6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	-	1	6
Без терапии, n=6	48.8 $\pm$ 18.8	4 (66.6)	2 (33.3)	-	-	0	-

АТ — агрегация тромбоцитов, АСК — ацетилсалициловая кислота, КЛ — клопидогрел, ТК — тикагрелор.

чески не отличались от показателей пациентов, не принимавших антиагреганты.

При сравнении эффекта антиагрегантной терапии нами были обнаружены достоверно значимые различия между группами: клопидогрела и АСК (32.20 $\pm$ 16.7 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %; $p=0.04$), АСК с клопидогрелом и АСК (32.07 $\pm$ 22.9 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %; $p=0.006$), АСК и тикагрелора с АСК (17.6 $\pm$ 21.6 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %; $p=0.001$), АСК с тикагрелором и пациентов, не принимающих антиагреганты (17.6 $\pm$ 21.6 % против 48.8 $\pm$ 18.8 %; $p=0.024$).

Среди пациентов, получающих монотерапию АСК, ВОПТ имели 51.3 % пациентов (20 из 39), а среди пациентов, принимающих в качестве монотерапии клопидогрел, — 20 % (2 из 10) пациентов. Большинство пациентов, получающих ДАТТ, преодолели ОПТ с порогом 45 %. ВОПТ имели пациенты, получающие АСК и клопидогрел — 22 % (9 из 41) и получающие АСК и тикагрелор — 16.7 % (1 из 6) (табл. 4).

Тромбоз стента развился у 4 пациентов (ОПТ 58.25 $\pm$ 28 %), из них у 2 пациентов, получающих АСК (ОПТ 49.5 $\pm$ 0.7 %), и у 2 пациентов, получающих комбинацию АСК и клопидогрела (ОПТ 67 $\pm$ 45.25 %). Измерение агрегации тромбоцитов проводилось непосредственно после выявления случая тромбоза стента. Установлено, что риск тромбоза стента выше с ОПТ > 45 %, чем в группе с ОПТ ≤ 45 % ($n=3$ против $n=1$), а при ОПТ менее 35 % тромбоз стента не наблюдали.

Среди пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий ($n=71$), ОПТ была значительно выше при наличии тромбоза стента, чем у пациентов без данного осложнения (58.25 $\pm$ 28 % против 32.7 $\pm$ 20.4 %, $p=0.02$), и превышала пороговую точку ОПТ > 45 %. Клинически значимые кровотечения на фоне терапии возникли у 3 пациентов (ОПТ 34.3 $\pm$ 27.1 %): 1 пациента — с носовым кровотечением, 1 — с геморроидальным кровотечением и 1 — с носовым и геморроидальным кровотечениями и «синяковостью». Достоверной корреляции наличия кровотечений с ОПТ не выявлено (34.3 $\pm$ 27.1 % против 37.3 $\pm$ 21.4 %; $p=0.814$).

Тромбоз стента статистически чаще возникал у пациентов с СД (20% с СД против 1.7 % без сахарного диабета; $p=0.006$).

Нами выявлена значимая корреляция величины ОПТ с наличием СД (34.34 $\pm$ 19.9 % без СД против 47.08 $\pm$ 23.8 % с диабетом; $p=0.011$). При сравнении агрегации тромбоцитов в ответ на антитромбоцитарную терапию в отдельных группах (аспирина, клопидогрела, аспирина с клопидогрелом, аспирина с тикагрелором) статистической значимости между пациентами с СД и без такового не обнаружено (табл. 5).

Также было выявлено, что величина ОПТ тромбоцитов в группе пациентов женского пола была значимо ($p=0.001$) выше по сравнению с аналогичным показателем у мужчин: 48.1 $\pm$ 23.8 % ($n=28$) и 33.1 $\pm$ 19 % ($n=74$) соответственно, кроме того, ОПТ среди пациентов женского пола превышала пороговую точку ОПТ > 45 %. Существенных различий в частоте возникновения тромбоза стента в зависимости от пола не выявлено ($p=0.333$).

Достоверных различий величины ОПТ в зависимости от уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕР) и возраста не выявлено, однако имела место тенденция к взаимосвязи величины ОПТ с уровнем СКФ ($r=0.200$; $p=0.052$). При сравнении ОПТ у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС достоверных различий не обнаружено (35.1 $\pm$ 4.1 % против 38.3 $\pm$ 2.4 %, $p=0.482$).

Обсуждение

В клинической практике наряду с эффективным применением антиагрегантных препаратов мы встречаемся с проблемами неэффективности данных препаратов и осложнениями проводимой антиагрегантной терапии. Эти проблемы и обосновывают продолжающиеся клинические исследования, направленные на поиск оптимальных маркеров возможных осложнений антиагрегантной терапии или ее недостаточной эффективности.

Сравнение значений ОРТ в зависимости от наличия сахарного диабета у пациентов с ИБС

Группы пациентов	Пациенты с СД, <i>n</i>	ОРТ у пациентов с СД ($M \pm SD$), %	Пациенты без СД, <i>n</i>	ОРТ у пациентов без СД ($M \pm SD$), %	<i>p</i>
	23	47.08±23.8	79	34.34±19.9	0.011
АСК	11	44.45±17.86	28	45.39±17.86	0.883
АСК+ КЛ	7	53.4±31.9	34	27.67±18.2	0.078
АСК+ ТК	0	-	6	17.6±21.5	-
КЛ	4	34.25±17.1	6	30.8±18	0.772
Без терапии	1	83	5	42±9.7	0.018

АТ – агрегация тромбоцитов, АСК – ацетилсалициловая кислота, КЛ – клопидогрел, ТК – тикагрелор, СД – сахарный диабет.

Нами выявлено, что эффект от монотерапии АСК оказался наименее выраженным, при этом наиболее значительный антитромбоцитарный эффект отмечен в группе пациентов с комбинированной терапией АСК и тикагрелором, что подтверждает данные о более выраженном ответе на терапию ДАТТ именно в комбинации с тикагрелором, частота ВОРТ при назначении комбинации АСК и тикагрелора была ниже, чем при сочетанном использовании АСК и клопидогрела. Аналогичный выраженный эффект ДАТТ с тикагрелором в сравнении с терапией с клопидогрелом отмечался в исследовании RESPOND (ОРТ – 25±11 % против 47±15 %; $p < 0.0001$) [21]. Среди пациентов, получающих монотерапию АСК, доля пациентов с ВОРТ была высока – 51.3 % (у 20 из 39 пациентов), что свидетельствует о менее выраженном антиагрегантном эффекте по сравнению с ДАТТ. В группе пациентов, получающих монотерапию клопидогрелом, частота ВОРТ составила 20 % (у 2 из 10 пациентов).

Тромбоз стента достоверно чаще мы регистрировали у пациентов с ВОРТ (58.25±28 % против 32.7±20.4 %, $p = 0.02$), что соотносится с данными других клинических исследований, в которых выявлено, что при высокой ОРТ ≥64.5 % (методом оптической агрегатометрии с АДФ 20 мкмоль/л) риск тромбоза стента возникал достоверно чаще (0.6 % против 2.3 %; $p = 0.017$) [8], при использовании других методов агрегатометрии также наблюдалась корреляция ВОРТ с повышенным риском тромбоза стента [9].

К методам снижения риска ишемических осложнений в клинических исследованиях можно отнести модификацию антиагрегантной терапии. В исследовании GRAVITAS удвоение стандартной дозы клопидогрела не привело к улучшению клинических исходов (нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти, тромбоза стента) – 2.3 % при стандартной дозе 75 мг/сут против 2.3 % при удвоенной дозе 150 мг/сут [23]. Использование prasugrela в составе ДАТТ при ОКС показало улучше-

ние клинических исходов по сравнению с применением клопидогрела: 9.9% против 12.1%, $p < 0.001$ [22], а использование тикагрелора не различалось по клиническим исходам (в том числе и по кровотечениям) [21].

В нашем исследовании у пациентов с кровотечениями ОРТ была на уровне 34.3 %, что гораздо ниже выбранного нами порогового значения ВОРТ. В клинических испытаниях (с использованием VerifyNow) отмечалась корреляция низкой ОРТ: <95 PRU [13,24], <189 PRU [25] и с увеличением риска кровотечений. Также ОРТ у пациентов с кровотечениями была ниже, чем у всех обследованных, однако различия оказались статистически недостоверными (34.3±27.1 % против 37.3±21.4 %; $p = 0.814$).

Результаты нашего исследования показывают, что клиническими предикторами риска недостаточного ответа на антиагрегантную терапию (ВОРТ) являются женский пол и наличие СД. В работе Е.В. Гуськовой и соавт. также отмечалось влияние данных факторов риска на возникновение ВОРТ: женский пол (ОР=4) и СД (ОР=5.3) [3], в исследовании GRAVITAS женский пол и СД являлись факторами риска высокой ОРТ (PRU>208) [23].

В нашем исследовании среди пациентов со стентированием коронарных артерий ($n = 71$) наличие тромбоза стента коррелировало с наличием у пациента СД, что может быть связано с более выраженной гиперактивностью тромбоцитов, вызванной СД. Аналогичные результаты получены при анализе регистра ESTROFA, в котором СД являлся независимым фактором возникновения тромбоза стента (ОШ 1.75; ДИ 1.04-2.95; $p = 0.035$) [26], а также в исследовании I.Iakovou и соавт. (ОШ 3.71; ДИ 95 %, 1.74-7.89; $p = 0.001$) [27]. Клиническое испытание J. Yuan и соавт. показало, что СД лишь в отдельной когорте являлся предиктором риска позднего тромбоза стента (>30 дней) (ОР 1.95; $p = 0.0004$) [28]. Однако в других исследованиях [29,30] СД не являлся предиктором развития тромбоза стента.

Заключение

Высокую остаточную реактивность тромбоцитов >45 % к АДФ, измеряемую с помощью оптической агрегатометрии, можно рассматривать как фактор риска развития тромбоза стента.

СД и женский пол отрицательно влияют на эффективность антиагрегантной терапии и являются клиническими предикторами ВОРТ.

Оптическая агрегатометрия по методу Борна может использоваться в качестве оценки ВОРТ и персонализации антиагрегантной терапии в будущих исследованиях.

Сахарный диабет является не только традиционным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск, но и независимым предиктором развития тромбоза стента.

Показатель ОРТ может рассматриваться как маркер эффективности и адекватности антиагрегантной терапии — значения ОРТ статистически значимо выше у пациентов с тромбозами стента, чем в общей выборке пациентов, и ниже у пациентов с кровотечениями, что позволяет выявлять риск осложнений применения антиагрегантов в клинической практике.

Оценка агрегации тромбоцитов и определение ОРТ, особенно у пациентов женского пола и больных СД, целесообразны для оптимизации антиагрегантной терапии.

Определение агрегации тромбоцитов не является универсальным маркером риска возникновения осложнений (тромбоз стента может возникать при наличии ВОРТ, а кровотечения — при низких значениях ОРТ).

Определение ОРТ у пациентов с острыми и/или хроническими формами ИБС позволило бы выявлять пациентов с повышенным риском тромботических осложнений и кровотечений и персонализировать терапию непосредственно для каждого пациента.

Литература

1. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 14;39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
2. Комаров А.Л., Панченко Е. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал* 2015, 3(119): 25–34. [Komarov A.L., Panchenko E.P. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in chd patients taking antiplatelet medications. *Russ J Cardiol.* 2015, 3(119): 25–34. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-3-25-34.
3. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ибс, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиоло-*

гический журнал. 2015, 3 (119): 25–34. [Guskova E.V., Panchenko E.P., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Samko A.N. Residual platelet reactivity to AdP and the risk of bleeding in stable Chd patients receiving double antiplatelet therapy for planned percutaneous coronary intervention. *Russ J Cardiol.* 2015; 3 (119): 35-42. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-03-25-34.

4. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W., Cheng X., Kwok J.Y., Tse H.F. et al. Low dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118(7): 723-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.041.

5. Li L., Li H.Y., Qiao R., Yu H.Y., Zeng H., Gao W. et al. Predictive value of antiplatelet resistance on early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(4): 626-33. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121384.

6. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., van der Bom J.G., Jukema J.W., Huisman M.V. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007; 154(2): 221-31. doi: 10.1016/j.ahj.2007.04.014

7. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303(8): 754-62. doi: 10.1001/jama.2010.181.

8. Aradi D., Collet J.P., Mair J., Plebani M., Merkely B., Jaffe A.S. et al. Platelet function testing in acute cardiac care—is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding. *Thromb Haemost.* 2015, 113(2): 221-230. doi: 10.1160/TH14-05-0449.

9. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., Gori A.M., Migliorini A., Giusti B. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA.* 2011; 306(11): 1215-23. doi:10.1001/jama.2011.1332.

10. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013; 3(1): 23-37. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2013.02.06.

11. Alfredsson J., Lindahl T.L., Gustafsson K.M., Janzon M., Jonasson L., Logander E. et al. Large early variation of residual platelet reactivity in Acute Coronary Syndrome patients treated with clopidogrel: results from Assessing Platelet Activity in Coronary Heart Disease (APACHE). *Thromb Res.* 2015; 136(2): 335-40. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.021.

12. Valenti R., Cantini G., Marcucci R., Marrani M., Migliorini A., Carrabba N. et al. Prognostic impact of high residual platelet reactivity after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 561-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.052.

13. Stone G.W., Witzencbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.J., Metzger D.C. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (AdAPT-dEs): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013; 382: 614-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.

14. D'Ascenzo F., Bollati M., Clementi F., Castagno D., Lagerqvist B., de la Torre Hernandez J.M. et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol.* 2013; 167: 575-584. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.080.

15. Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M., Ho K.K., D'Agostino R., Cutlip D.E. N Engl J Med. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. 2007; 356(10): 1020-1029. doi: 10.1056/NEJMoa067731.

16. Steg P.G., Harrington R.A., Emanuelsson H., Katus H.A., Mahaffey K.W., Meier B. et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation.* 2013; 128(10): 1055-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002589.

17. Geisler T., Grass D., Bigalke B., Stellos K., Drosch T., Dietz K. et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary

stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 54-61. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02812.x.

18. Mega J.L., Simon T., Anderson J.L., Bliden K., Collet J-P., Danchin N. et al. CYP2C19 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: A Collaborative Meta-Analysis. *Circulation.* 2009; 120: S598-S599 doi: 10.1161/circ.120.suppl_18.S598-b.

19. Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the gIfT (genotype Information and Functional testing) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22): 1928-37. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.068.

20. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation.* 2010; 121(4): 512-518. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.

21. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies: The RESPOND study. *Circulation.* 2010; 121: 1188-1199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.

22. Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E., Downey W.E., Angiolillo D.J., Xenopoulos N.P. et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009; 30(14): 1753-1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehp159.

23. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., Lillie E., Manoukian S.V., Berger P.B. et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A time-dependent Analysis of the gauging Responsiveness With a Verifynow P2Y12 Assay: Impact on thrombosis and safety (GRAVITAS) trial. *Circulation.* 2011; 124: 1132-1137. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165

24. Kirtane A.J., Stuckey T., Xu K., Witzencbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J. et al. Is There a Therapeutic Window For Platelet Responsiveness Among PCI Patients? Analysis from the ADAPT-DES Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: B48-49. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.885

25. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from

the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). *Am J Cardiol.* 2011; 107(7): 995-1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.

26. De la Torre-Hernández J.M., Alfonso F., Hernández F., Elizaga J., Sanmartín M., Pinar E. et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROF. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(10): 986-990. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.057.

27. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., Ge L., Sangiorgi G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005; 293(17). doi: 10.1001/jama.293.17.2126.

28. Yuan J., Xu G.M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(6): 483-492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.

29. Weisz G., Leon M.B., Holmes D.R., Kereiakes D.J., Popma J.J., Teirstein P.S. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17): 1488-1497. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.050.

30. Азаров А.А., Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Барбараш Л.С. Предикторы ранних тромбозов стентов после экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2012; 6(4): 43-50. [Azarov A.A., Barbarash O.L., Ganyukov V.L., Barbarash L.S. Predictors of early stent thrombosis after emergency percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes. *Diagnostic and interventional radiology.* 2012; 6(4): 43-50., In Russian].

МАСКИРОВАННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ВЫСОКОЙ НАПРЯЖЕННОСТЬЮ ТРУДА

Е.А. Праскурничий^{1,3*}, И.В. Морозкина²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

MASKED HYPERTENSION IN REPRESENTATIVES OF PROFESSIONAL GROUPS WITH HIGH NEURO-EMOTIONAL INTENSITY OF WORK

Е.А. Praskurnichiy^{1,3*}, I.V. Morozkina²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

E-mail: praskurnichey@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение частоты регистрации маскированной артериальной гипертензии (АГ) у представителей разных профессиональных групп, условия труда которых отличаются по уровню нервно-эмоционального напряжения.

Методика. Группы обследуемых были сформированы из 55 авиадиспетчеров и 30 специалистов по информационной безопасности. В целом, лица обследованного контингента обеих групп занимались умственной высокоинтеллектуальной профессиональной деятельностью, однако труд диспетчеров УВД характеризовался значительно более высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, что было связано прежде всего с высоким уровнем моральной и юридической ответственности. Группы обследованных были сопоставимы по возрасту, стажу работы по специальности, а также по уровню «офисного» артериального давления (АД). В группах обследованных проведен анализ частоты выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска, изучены показатели центральной и периферической гемодинамики по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

Результаты. При сопоставимой частоте основных факторов кардиоваскулярного риска в обследованных группах у авиадиспетчеров по данным СМАД отмечаются более высокие уровни АД, сочетающиеся с большей частотой выявления маскированной АГ, которая в данной профессиональной группе составила 40 % и в 2 раза превысила частоту данного варианта АГ в группе сравнения. Кроме того, среди авиадиспетчеров выявлены различия уровней АД, регистрируемых в рабочий и выходной дни.

Заключение. Среди авиадиспетчеров выявлена высокая частота регистрации случаев маскированной АГ, ассоциированной с особенностями их профессиональной деятельности, в частности, высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, диспетчеры управления воздушным движением, авиационный персонал, безопасность полетов.

Abstract

Objective: To study the incidence of masked arterial hypertension in different professional groups who work under various nervous and emotional loading.

Materials and methods: Studied groups included 55 air traffic controllers and 30 specialists on information security. In general, the studied subjects were engaged in highly intellectual professional activity, but air traffic controllers have a significantly higher level of nervous and emotional stress what is explained, first of all, by their moral and legal responsibility. Both groups were comparable in age, length of experience in specialty and in level of "office" blood pressure. The researchers studied the incidence of basic factors for cardio-vascular risks, parameters of central and peripheral hemodynamics with ambulatory 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). **Results.** By ABPM findings, masked hypertension was detected in 40 % in the group of air traffic controllers, while in the comparison group it was twice less. Besides, air traffic controllers had different AP levels on work days and on days off.

Conclusion. This trial revealed a high prevalence of masked hypertension in air traffic controllers which is associated with specificity of their professional activity, namely, with a high level of neuro-emotional tension.

Key words: masked arterial hypertension, ambulatory 24-hour blood pressure monitoring, air traffic controllers, avia personnel, flight safety.

Ссылка для цитирования: Праскурничий Е.А., Морозкина И.В. Маскированная артериальная гипертензия у представителей профессиональных групп, характеризующихся высокой напряженностью труда. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 72-79.

Проблема ранней диагностики артериальной гипертензии (АГ) сохраняет свою актуальность в современном обществе, что связано с ее высокой распространенностью и прогностическим значением [1]. Частота случаев АГ в Российской Федерации среди взрослого населения составляет более 40 % и имеет тенденцию к увеличению, особенно среди лиц с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также в старших возрастных группах [2, 3]. В связи с этим крайне важным представляется возможно раннее выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективная модификация. В этой связи идентификация АГ, ее правильная прогностическая оценка имеют очень большое значение для эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Получившие широкое распространение в клинической практике методы суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и самоконтроля (измерения в домашних условиях) артериального давления (СКАД), помимо возможности анализа многочасовой динамики артериального давления (АД), позволили также верифицировать случаи повышения АД вне рамок врачебного приема. Помимо улучшения понимания причин изменения показателей гемодинамики, происходящих вне стен клиники, применение некоторых из этих методов, в частности СМАД, позволило диагностировать особые варианты АГ, в частности, так называемую маскированную (амбулаторную) АГ, характеризующуюся нормальным АД, регистрируемым во время врачебного приема, и повышенным АД, определенным в условиях вне клиники [4]. Подобный вариант АГ, согласно результатам популяционных исследований, в последующем способен трансформироваться в стабильную АГ и сопровождаться частым поражением органов-мишеней [5]. При этом вероятность выявления маскированной АГ выше у лиц с избыточной массой тела или ожирением, при регистрации по данным «офисных» измерений высокого нормального АД, а также у курящих, пациентов с низким уровнем физической активности, подверженных частым стрессовым ситуациям [4, 5]. В связи с этим возникает вопрос относительно возможности влияния профессиональной деятельности, связанной с высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, на риск манифестации маскированной АГ.

В свете изложенного целью исследования явилось изучение частоты регистрации маскированной АГ у представителей разных профессиональных групп, условия труда которых отличаются по уровню нервно-эмоционального напряжения.

Материалы и методы

Группы обследуемых были сформированы из представителей авиационного персонала – 55 диспетчеров управления воздушного движения (УВД) филиала «Московский центр автоматизированного управления воздушным движением» ФГУП «Государственная корпорация по организации воздушного движения» – и 30 специалистов по информационной безопасности, профессиональная деятельность которых была связана главным образом с программным обеспечением компьютеров. Таким образом, лица обследованного контингента обеих групп занимались умственной высокоинтеллектуальной профессиональной деятельностью, однако труд диспетчеров УВД характеризовался значительно более высоким уровнем нервно-эмоционального напряжения, что было связано прежде всего с высоким уровнем моральной и юридической ответственности. Следует также отметить, что среди диспетчеров УВД в данном исследовании участвовали специалисты, осуществляющие контроль воздушной обстановки на ее самых сложно прогнозируемых участках – так называемых «подходе» и «круге».

После получения добровольного информированного согласия со стороны обследуемого и согласования с администрацией возможности мониторинга АД на рабочем месте с сохранением при этом приемлемого уровня безопасности полетов производилось включение в исследование при соблюдении случайного характера выборки. В исследование включали лиц мужского пола в возрасте от 18 до 60 лет (минимальный возраст составил 21 год, самый старший участник исследования 55 лет), имевших стаж работы по специальности более одного года. В качестве критериев исключения выступали: возраст обследуемых моложе 18 и старше 60 лет, наличие диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, кардиомиопатии и др.) и сахарного диабета, а также невозможность проведения обследования на рабочем месте.

Все диспетчеры УВД, включенные в исследование, имели действующее медицинское заключение, выданное врачебно-лётной экспертной комиссией после прохождения медицинского освидетельствования. Специалисты по информационной безопасности были обследованы участковым (цеховым) врачом-терапевтом. При этом заболеваний, препятствующих профессиональной деятельности, не выявлено. В целях исключения влияния на результаты исследования биоритмологических факторов в исследование не включали специалистов с графиком работы в ночную смену.

На этапе включения в исследование проводился стандартизированный опрос, в ходе которого уточнялись анамнестические сведения, в том числе наличие хронических заболеваний, курение, уровень физической активности (малоподвижный образ жизни — физическая активность менее 150 мин в неделю), факты приема лекарственных препаратов. Далее осуществлялось измерение антропометрических данных [рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, окружность талии], а также трехкратное измерение уровня артериального давления на плечевых артериях. Характеристика групп обследованных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы обследованных были сопоставимы по возрасту, стажу работы по специальности, числу курящих и уровню «офисного» АД, а также по распространенности основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось всем обследованным по схеме в соответствии с рекоменда-

циями «NBREP» (США, 1990 г.) с использованием осциллометрического метода, на оборудовании «BPLAB» фирмы ООО «Петр Телегин», РФ. Мониторы АД соответствовали международным стандартам и протоколам ААМ/ANSI (США) и BHS (Великобритания). Измерения проводились через каждые 20 мин днем, через 40 мин в ночные часы. Время ночного сна определялось по данным дневников. Исследование считалось информативным, если число успешных измерений составляло не менее 70 % от всех измерений АД, не менее 21 днем и не менее 7 ночью. Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993) рассчитывались стандартные показатели СМАД. Средняя продолжительность мониторирования составила 24 ± 0.5 ч. Обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). В рамках СМАД проводилась оценка показателей периферического АД — среднесуточного, среднесуточного, средненочного уровней систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД, параметров variability АД в дневное и ночное время, показателей центрального аортального давления (скорость распространения пульсовой волны, среднее систолическое давление в аорте). Для автоматического расчета 24-часовых показателей СМАД использовалась версия 05.00.04 программы BPStat (BPLab, Нижний Новгород, Россия).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 17.0 (лицензионные демо-версии, предоставленные разработчиками для ознакомительного пользования на срок до месяца с полным набором функций). При об-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных

Параметры	Специалисты по информационной безопасности (n=30)	Диспетчеры УВД (n=55)	p
Возраст, годы	30[24;37.25]	28[24;35]	0.85
Стаж работы по специальности, годы	7.50[3.50;12.75]	8.25[4.75;13.5]	0.74
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета	-	-	0.66
Курящие, %	33.33	38.18	0.24
Индекс массы тела, кг/м ²	24.99 [23.63;27.19]	25.92[23.55;29.02]	0.83
Окружность талии, см	95[88;98]	95[86.5;101]	0.07
Уровень «офисного» САД, мм рт.ст.	125[120;125]	125[120;130]	0.36
Уровень «офисного» ДАД, мм рт.ст.	75[70;75]	76[75;80]	

САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, p — уровень значимости (критерий Манна-Уитни, *при $p < 0.05$ группы достоверно различаются).

Таблица 2

Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах обследованных лиц

Факторы сердечно-сосудистого риска	Частота случаев				p
	специалисты по информационной безопасности		диспетчеры УВД		
	n(30)	%	n(55)	%	
Гиперхолестеринемия	1	3.33	2	3.63	0.94
Избыточная масса тела	14	46.67	32	58.18	0.31
Ожирение 1-й степени	2	6.66	5	9.09	0.62
Ожирение 2-й или 3-й степени	-	-	-	-	
Окружность талии >94 см	14	46.67	28	50.90	0.71
Гипергликемия натощак	1	3.33	6	10.9	0.22
Малоподвижный образ жизни	23	76.67	41	74.54	0.83
Курение	10	33.34	21	38.18	0.66

p — уровень значимости (критерий χ^2 , *при $p < 0.05$ группы достоверно различаются).

работке результатов определялся критерий Колмагорова —Смирнова с целью проверки распределения переменных на нормальность, в дальнейшем были использованы непараметрические методы: U-тест Манна—Уитни для сравнения двух групп, критерий Вилкоксона для сравнения внутри каждой из групп, для сравнения частот распространения признаков в группах таблицы сопряженности с расчетом значения с помощью критерия χ^2 . Данные представлены в виде медианы и доверительного интервала, соответствующего 25-му и 75-му процентилю. За величину уровня статистической значимости было принято $p < 0.05$.

Результаты

Основываясь на научных знаниях о влиянии на развитие сердечнососудистой патологии таких известных факторов риска, как повышенное АД, избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обмена, провели анализ их частоты в группах обследованных (табл. 2). При этом в группе диспетчеров УВД избыточная масса тела выявлена у 32 человек, что составило 58 % от группы, еще у 5 человек констатируется ожирение 1-й степени. Нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) отмечены в 3.6 % случаев, гипергликемия натощак — в 10.9 %, на факт курения указали 38.2 % диспетчеров УВД, малоподвижный образ жизни констатировали ¾ обследованных диспетчеров УВД.

При оценке частоты факторов сердечнососудистого риска в группе сравнения мы наблюдали сходную картину: избыточная масса тела была выявлена у 46,7% обследованных, ожирение 1-й степени

— у 6.7 %, нарушение углеводного и липидного обмена имело место в единичных случаях, факт курения отмечен у 33.3 % человек. Таким образом, различий в частоте выявления основных факторов сердечнососудистого риска в группах обследованных не обнаружено.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий уровней «офисного» АД в сравниваемых группах, большой интерес вызвало сопоставление показателей СМАД (табл. 3). При этом было продемонстрировано, что в группе диспетчеров УВД достоверно выше значения среднесуточного и среднедневного систолического и диастолического АД, при том, что значения диастолического АД, мониторируемого в период ночного отдыха, в разных профессиональных группах существенно не отличались. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке параметров среднесуточного среднего центрального (аортального) гемодинамического давления, вариабельности систолического и диастолического давления в течение суток.

Проанализирована частота превышения нормативных значений АД, регистрируемых при СМАД, с детализацией гемодинамического профиля АД в обеих группах (табл. 4). При этом критерии АД в группе диспетчеров УВД были достигнуты в значительно большем числе случаев, а у 25 человек данной группы (45.45 %) отмечено повышение среднесуточных показателей систолического и/или диастолического АД, тогда как в группе сравнения это имело место лишь в 7 (23.33 %) случаях. При сравнении двух групп достоверность различий была отмечена лишь в от-

Параметры СМАД, зарегистрированные в группах обследуемых

Параметры СМАД	Специалисты по информационной безопасности	Диспетчеры УВД	<i>p</i>
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	124.50[115.25;130.70]*	127[120;138.50]	0.04
Среднедневное САД, мм рт.ст.	128[117.25;133]*	132[125;140.50]	0.02
Средненочное САД, мм рт.ст.	114,50[106,25;110,50]	117[106.50;127.50]	0.24
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	75,00[70,00;79,50]	78.00[72;83.50]	0.08
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	78,00[71.25;83.75]*	82[75.50;86]	0.05
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	67,00[62,00;72.75]	69[63;74.50]	0.32
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	54.00[42.25;53.75]	50 [48;56]	0.22
Среднесуточный индекс аугментации в аорте ночь	-64.50[-67.75;-56.25]	-60[-64;-50]	0.09
Скорость распространения пульсовой волны в аорте	7.20[7.15;7.75]	7.80[6,85;8,55]	0.09
Среднее систолическое давление в аорте в течение суток, мм рт.ст.	111.50[103.50;115]*	116[110;122]	0.02
Вариабельность САД в течение суток	12[10;14]*	14[13;17]	<0.00
Вариабельность ДАД в течение суток	10[8.25;11]*	12[10;15]	0.01

САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, *p* — уровень значимости (критерий Манна–Уитни), при $p < 0.05$ * группы достоверно различаются).

Таблица 4

Частота превышения нормативных показателей, зарегистрированных при проведении СМАД

Показатели	Специалисты по информационной безопасности		Диспетчеры УВД		<i>p</i>
	<i>n</i> (30)	%	<i>n</i> (55)	%	
Среднесуточное САД > 130 мм рт.ст.	4	13.33*	25	45.45	0.003
Среднедневное САД > 135 мм рт.ст.	2	6.66*	23	41.81	0.007
Средненочное САД > 120 мм рт.ст.	6	20*	24	43.63	0.03
Среднесуточное ДАД > 80 мм рт.ст.	7	23.33	20	36.36	0.22
Среднедневное ДАД > 85 мм рт.ст.	4	13.33	16	29.09	0.96
Средненочное ДАД > 70 мм рт.ст.	9	30	25	45.45	0.16

p — уровень значимости (критерий χ^2 , *при $p < 0.05$ группы достоверно различаются).

ношении среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического артериального давления. Таким образом, гипертензивные реакции проявлялись как непосредственно в условиях рабочей нагрузки, так и после ее завершения, т.е. имели отсроченный характер. У представителей группы сравнения среди всех случаев повышенного АД в 23.33% имела место систоло-диастолическая АГ с повышением АД как в дневные, так и в ночные часы.

Особый интерес вызывает структура профилей АД в обследованных группах лиц (табл. 5). Основное различие между группами по данной характеристике заключалось в существенно большей частоте амбулаторной (маскированной)

АГ, которая в 2 раза чаще регистрировалась среди диспетчеров УВД. Напротив, по числу случаев истинной АГ группы различались весьма незначительно.

В целях уточнения вклада условий профессиональной деятельности в развитие гипертензивных реакций нами проведена оценка суточного профиля АД у части обследуемых лиц, регистрируемого в рабочий и выходной дни. При этом было показано, что только среди диспетчеров УВД имелись статистически значимые различия параметров, фиксируемых в разные дни. В частности, в день выполнения профессиональных обязанностей были достоверны выше значения среднесуточного и среднедневного систолического АД, а

Таблица 5

Структура профилей АД в группах обследованных лиц

Профиль АД	Специалисты по информационной безопасности	Диспетчеры УВД	<i>p</i>
Нормотензия	24 (80 %)*	30 (54.54 %)	0.02
Маскированная АГ	5 (16.67 %)*	22 (40 %)	0.03
Истинная АГ	1 (3.33 %)	3 (5.45%)	0.65

p — уровень значимости (критерий χ^2 *при $p < 0.05$, группы достоверно различаются).

Таблица 6

Показатели СМАД, зарегистрированные в рабочий и выходной дни

Показатели	Специалисты по информационной безопасности (15)		<i>p</i> ₁	Диспетчеры УВД(20)		<i>p</i> ₂
	рабочий день	выходной день		рабочий день	выходной день	
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	128[124;129]	127[116;134]	0.27	133[122.25;136]*	124[122;128,00]*	0.04
Среднедневное САД, мм рт.ст.	130,00[125,00;133,00]	129[117;138]	0.26	137.50[127.25;139]*	130[126.50;132.75]*	0.05
Средноночное САД, мм рт.ст.	116[111;117]	116[109;119]	0.49	120[116.25;126,00]	113[110;121.25]	0.21
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	73[65;76]	75[68;77]	0.80	77[71;80]	73.50[68.25;74.75]*	0,02
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	75[69;78]	78[70;81]	0.70	80[74.50; 83]	75.50[73.25;78.50]	0,07
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	64[62;65]	62[59;64]	0.41	69.50[67.50;72]	64[60;68.75]	0.07

p — уровень значимости (критерий Вилкоксона, *при $p < 0.05$ группы достоверно различаются), *p*₁ - критерий значимости при сравнении рабочего и выходного дня в группе диспетчеров, *p*₂ - критерий значимости при сравнении рабочего и выходного дня в группе сравнения.

также среднесуточного диастолического АД, что указывает на вклад «рабочей» нагрузки в стресс-индуцируемый прирост гемодинамических показателей (табл. 6).

Обсуждение

Маскированная (амбулаторная) АГ является одним из вариантов АГ, характеризующимся нормальными значениями АД, измеренного в клинических условиях, и его повышением при мониторинге вне рамок врачебного приема [5]. Несмотря на то, что указанное явление в настоящее время уже известно кардиологам, современные клинические руководства содержат недостаточно рекомендаций относительно наилучшей практики его идентификации и лечения, что отчасти связано с дефицитом научных данных, характеризующих данную проблему [4, 6].

Вместе с тем в обновленной версии рекомендаций Рабочей группы по лечению АГ Европейских обществ кардиологов и гипертензиологов (2018) маскированная АГ рассматривается как серьезная проблема современной кардиологии, определяющая повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до уровня соответствующего таковому при стабильной АГ [5]. Как свиде-

тельствуют результаты эпидемиологических исследований, маскированная АГ — это отнюдь не редкое явление в современном обществе. По разным оценкам, ее распространенность может колебаться в достаточно широких пределах в зависимости от особенностей изучаемой популяции и используемых критериев диагностики. В одном из крупных исследований распространенность маскированной АГ в США в 2005–2010 гг. составила 12.3 % взрослого населения, т.е. была зарегистрирована приблизительно у 17.1 млн человек в возрасте старше 21 года [7, 8]. При этом почти треть случаев маскированной АГ остаются «маскированной неконтролируемой АГ», что демонстрирует актуальность широкого внедрения в клиническую практику методов мониторингирования АД [9].

Ограниченное число клинических исследований посвящено выявлению маскированной АГ в условиях профессиональной деятельности. В исследовании М.И. Смирновой и соавт. среди работников промышленного предприятия с нормальным «офисным» АД частота маскированной АГ составила 10.8 %. В данной группе имели место более высокий индекс массы миокарда левого желудочка и более высокая масса тела [10]. В другой работе при проведении множественного

регрессионного анализа было продемонстрировано увеличение риска развития маскированной АГ при работе в ночное время суток и изменяющемся графике работы, а также при несоответствии степени приложенных усилий уровню вознаграждения [11].

В рамках настоящего исследования проведена оценка частоты регистрации факторов кардиоваскулярного риска и маскированной АГ в профессиональных группах лиц умственного труда. По формальным признакам группы обследованных имели во многом сходные условия профессиональной деятельности, а именно: многочасовая работа за компьютерными дисплеями, ограничение физической активности, однако работа специалистов из группы сравнения не характеризовалась описанными выше особенностями диспетчерского труда и ограничивалась операторским контролем производственной обстановки. Напротив, в число участников исследования со стороны диспетчеров УВД были включены специалисты, организующие воздушное движение на его самых сложно прогнозируемых этапах — на так называемых «подходе» и «круге», в наибольшей степени индуцирующих нервно-эмоциональное напряжение.

Результаты исследования продемонстрировали в целом весьма высокую выявляемость маскированной АГ среди диспетчерского состава гражданской авиации. При использовании критериев верификации АГ Европейских кардиологических обществ [5, 11] частота маскированной АГ составила в данной группе 40 %, что может свидетельствовать о чрезвычайно высокой распространенности указанного явления. В группе сравнения указанный показатель был в 2 раза меньше. Для сравнения отметим, что в уже упомянутой работе Р.А. Landsbergis и соавт. маскированная АГ в условиях производственной деятельности регистрировалась у 24 % мужчин и 17.6 % женщин [11]. Принимая во внимание то обстоятельство, что исследование проводилось в условиях осуществления диспетчерами УВД своей производственной деятельности, и учитывая известные и рассмотренные выше особенности их труда, следует предполагать существенный вклад в развитие маскированной АГ у данного контингента и в данных условиях высокого уровня нервно-эмоционального напряжения [12, 13].

В пользу подобного суждения свидетельствуют также и существенные и статистически значимые различия уровней среднесуточного и среднедневного систолического и среднесуточного диастолического АД, зарегистрированных в рабочий и выходной дни. Факт существования и выраженность

подобных различий, а также ключевая роль в их появлении высокого уровня нервно-эмоционального напряжения, ассоциированного с производственной деятельностью, позволяют квалифицировать рассмотренные случаи маскированной АГ у диспетчеров УВД как вариант стресс-индуцированной АГ [12, 14, 15].

В литературе довольно редко встречаются результаты исследований состояния здоровья авиационных диспетчеров. По немногочисленным данным, распространенность АГ, СД ниже, чем в популяции, но ИБС встречается почти в 2 раза чаще у лиц в возрасте старше 40 лет [13, 16–17]. Следует отметить, что в данных работах СМАД не использовался как метод диагностики АГ, что не позволяло выявить маскированную АГ, а между тем последняя в дальнейшем и становится причиной развития ССЗ в данной профессиональной когорте. Оценивая масштабы распространенности такого явления, как маскированная АГ, среди представителей разных групп, следует также учитывать, что рассмотренный в данной работе контингент не представляет собой в полном смысле слова популяционный «срез» населения какого-либо региона. Формирование данного контингента происходит в условиях предъявления ряда существенных требований к состоянию здоровья кандидатов на обучение деятельности по управлению воздушным движением. Существуют также и вполне конкретные, определенные действующими Федеральными авиационными правилами основания для признания диспетчеров УВД негодными к труду по медицинским причинам [13]. С этих позиций указанные специалисты уже по определению должны обладать более высоким уровнем здоровья, чем население в целом, и тем не менее представленные в настоящей работе материалы указывают и характеризуют тенденции повышения кардиоваскулярного риска у представителей данной профессиональной группы.

Заключение

Таким образом, при сопоставимости частоты регистрации основных факторов кардиоваскулярного риска и значений «офисного» АД в группе диспетчеров УВД в сравнении с группой других специалистов высокоинтеллектуального труда регистрируются более высокие значения среднесуточного и среднедневного систолического АД, а также среднесуточного систолического давления в аорте, суточной вариабельности АД. На этом фоне мониторинг показателей гемодинамики во время производственной деятельности позволяет в 40% случаев у диспетчеров УВД верифицировать маскированную АГ, что существен-

но превышает данный показатель в группе сравнения. Зависимость презентации маскированной АГ от условий производственной деятельности и существенные колебания уровня АД в рабочий и выходные дни позволяют квалифицировать указанный вариант АГ как стресс-индуцированную («рабочую») АГ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207–274. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14 [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13 (4): 4–14. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дуляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11 [Muromtseva G.A., Kontsevyaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The Prevalence of non-infectious disease risk factors in Russian population in 2012–2013 years. Results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4–11. In Russian] doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. Anstey D.E., Pugliese D., Abdalla M., Bello N.A., Givens R., Shimbo D. An Update on Masked Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19(12): 94. doi: 10.1007/s11906-017-0792-4.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Konstantopoulou A.S., Konstantopoulou P.S., Papargyriou I.K., Liatis S.T., Stergiou G.S., Papadogiannis D.E. Masked, white coat and sustained hypertension: comparison of target organ damage and psychometric parameters. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24(3): 151–157. doi: 10.1038/jhh.2009.55.
7. Wang Y.C., Shimbo D., Muntner P., Moran A.E., Krakoff L.R., Schwartz J.E. Prevalence of Masked Hypertension Among US Adults With Nonelevated Clinic Blood Pressure. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185(3): 194–202. doi: 10.1093/aje/kww237.
8. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A., de la Cruz J.J., Gorostidi M., Segura J. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur. Heart. J.* 2014; 35: 3304–12. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016.
9. Franklin S.S., O'Brien E., Staessen J.A. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur. Heart. J.* 2017; 38(15): 1112–1118. doi: 10.1093/eurheartj/ehw502.
10. Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М., Деев А.Д., Кошеляевская Я.Н. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(5): 481–487 [Smirnova M.I., Platonova E.M., Britov A.N., Gorbunov V.M., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(5): 481–7. In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487.
11. Landsbergis P.A., Travis A., Schnall P.L. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013; 20 (2): 69–76. doi: 10.1007/s40292-013-0015-2.
12. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия. М.: Реафарм; 2004. с. 144 [Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A. Stress-induced arterial hypertension. Moscow: Reafarm; 2004. p. 144].
13. Руководство по авиационной медицине. Под ред. Н.А. Разолова. М.: Экон-Информ; 2006 [Guide to aviation medicine. Rassolova N.A. editor. Moscow: Ekon-Inform; 2006].
14. Kenny I.E., Saeed S., Gerdtis E., Midtbø H., Halland H., Lønnebakken M.T. Masked hypertension in obesity: potential predictors and arterial damage. *Blood Press Monit.* 2017; 22(1): 12–17. doi: 10.1097/MBP.0000000000000220.
15. Trudel X., Milot A., Brisson C. Persistence and Progression of Masked Hypertension: A 5-Year Prospective Study. *Int. J. Hypertens.* 2013; 2013: 836387. doi: 10.1155/2013/836387.
16. Ereminas D. An observational workplace study of cardiovascular variables in air traffic controllers. *Aviation*, 2009; 13(2): 50–55.
17. Costa G. Working and Health Conditions of Italian Air Traffic Controllers. *International Journal of occupational safety and ergonomics*. 2000; 6(3): 365–382.

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОК НА ПОДВОДНОЙ БЕГОВОЙ ДОРОЖКЕ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ С НЕПОЛНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

Е.Н. Перец^{1*}, И. В. Поденок¹, М.С. Петрова², В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва

IMPACT OF UNDERWATER TREADMILL EXERCISES AT THE HEART RATE OF PATIENTS WITH PARTIAL SPINAL CORD INJURY

E.N. Perec^{1*}, I.V. Podenok¹, M.S. Petrova², V.V. Boiarincev²

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Main Medical Department of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

E-mail: bel.stom@mail.ru

Аннотация

Нарушение нисходящих нервных путей у лиц с травмой спинного мозга может привести к симпатической гипоактивности и преобладанию парасимпатического контроля, приводящего к рефлекторной брадикардии, низкому артериальному давлению, ортостатической гипотензии и потере адаптивности сердца при физических нагрузках. Повышение хронотропной функции сердца улучшает отток крови в нижних конечностях, что ведет к увеличению венозного притока и уменьшению преднагрузки на сердце. Использование ортопедических приспособлений для ходьбы и роботизированных тренажеров часто не позволяет достичь должного уровня сердечно-сосудистого стресса, рекомендованного для людей с нарушением ходьбы.

В исследовании принимали участие 12 мужчин и 6 женщин с неполным повреждением спинного мозга, средний возраст составил 47.8 ± 11.1 года. Для пациентов была разработана 8-недельная программа тренировок на подводной беговой дорожке. Занятия проводились 3 раза в неделю, включали для каждого пациента индивидуальный подбор скорости ходьбы и глубины погружения в воду, а также постепенное увеличение нагрузки.

В течение трех двухнедельных периодов, когда скорость ходьбы оставалась постоянной, на второй и третьей неделе тренировок частота сердечных сокращений снизилась на 7 % (7 ± 1 уд/мин; $p < 0.001$), на четвертой и пятой неделе снизилась на 13 % (16 ± 6 уд/мин; $p < 0.001$) и на 16 % на шестой и седьмой неделе (20 ± 8 уд/мин; $p < 0.001$).

Данные нашего исследования показывают, что тренировки на подводной беговой дорожке у пациентов с неполным повреждением спинного мозга приводят к значительному снижению частоты сердечных сокращений. Это сопоставимо с хронотропным типом адаптации трудоспособных, малоподвижных взрослых, участвующих в тренировочных программах ходьбы, проводимых в зале.

Ключевые слова: реабилитация, травма спинного мозга, гидрокинезиотерапия, подводная беговая дорожка.

Abstract

Damage of nerve descending paths in people with spinal cord injury causes sympathetic hypoactivity and predominance of parasympathetic control, leads to reflex bradycardia, low blood pressure, orthostatic hypotension and loss of cardiac tolerance to physical loading. The increase of cardiac chronotropic function improves blood outflow in lower extremities, thus increasing venous flow and decreasing heart overload.

Walking orthopedic devices and robotic simulators do not often provide a proper level of cardiovascular stress which is recommended for people with abnormal gait.

12 male and 6 female with partial spinal cord injury were taken into the trial. Patients' average age was 47.8 ± 11.1 years. An 8-week underwater treadmill training program was developed for the patients. There were three trainings a week. Each patient had his/her individual walking speed and immersion depth. Physical loading increased gradually.

Walking speed remained constant for three two-week periods. At the second and third training weeks, heart rate decreased by 7 % (7 ± 1 bpm-1; $P < 0.001$); at the fourth and fifth weeks it decreased by 13 % (16 ± 6 bpm-1; $P < 0.001$); at the sixth and seventh weeks - by 16 % (20 ± 8 bpm; $P < 0.001$).

Findings of our trial demonstrate that underwater treadmill trainings of patients with partial spinal cord injury significantly reduce their heart rate. It is comparable to the chronotropic adaptation type in adults who are able to work but inactive and who participate in walking training programs in the gym.

Key words: rehabilitation, hydrokinesis therapy, underwater treadmill training, spinal cord injury.

Ссылка для цитирования: Перец Е.Н., Поденок И. В., Петрова М.С., Бояринцев В.В. Влияние тренировок на подводной беговой дорожке на частоту сердечных сокращений пациентов с неполным повреждением спинного мозга. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 80-84.

Большинство пациентов с повреждением спинного мозга вынуждены вести сидячий образ жизни, что приводит к гиподинамии, результатом которой является низкий кардиометаболический профиль. Негативные последствия: сахарный диабет, увеличение инсулинорезистентности, избыточная масса тела, ожирение, а также снижение функции сердечно-сосудистой системы [1].

Снижение уровня физической активности и повседневных энергетических затрат у взрослых с повреждением спинного мозга увеличивает риск развития ишемической болезни сердца [2, 3]. Часто у больных, перенесших травму спинного мозга, происходит нарушение вегетативной и моторной функции, что затрудняет достижение адекватного уровня физической активности в процессе реабилитации.

Нарушение нисходящих нервных путей у лиц с травмой спинного мозга может привести к симпатической гипоактивности и преобладанию парасимпатического контроля. Это может способствовать появлению рефлекторной брадикардии, низкому артериальному давлению, ортостатической гипотензии и потере адаптивности сердца при физических нагрузках [3]. Патологические реакции часто присутствуют при шейных и грудных повреждениях спинного мозга выше уровня Th5 в результате нарушения связей между супраспинальными центрами и симпатическими путями к сердцу [4].

Повышение хронотропной функции сердца улучшает отток крови в нижних конечностях, что ведет к увеличению венозного притока и уменьшению преднагрузки на сердце. Использование ортопедических приспособлений для ходьбы и роботизированных тренажеров часто не позволяет достичь должного уровня сердечно-сосудистого стресса, рекомендованного для людей с нарушением ходьбы [5].

Использование подводной беговой дорожки позволяет решить эту задачу. Кроме того, гидростатическое давление воды усиливает венозный отток из нижних конечностей и повышает объем циркули-

рующей крови. В этом исследовании мы количественно оценили изменения частоты сердечных сокращений во время занятий на подводной беговой дорожке у пациентов с неполным повреждением спинного мозга.

Методы и пациенты

В исследовании принимали участие 12 мужчин и 6 женщин с неполным повреждением спинного мозга, средний возраст составил 47.8 ± 11.1 года. У 7 пациентов уровень поражения находился в шейном отделе, у 5 - в грудном, у 6 - в поясничном. Средний срок после травмы составил 4 ± 2.4 года. Из 18 пациентов только 5 могли самостоятельно передвигаться без ортопедических приспособлений для ходьбы. Критерии включения: возраст не моложе 18 лет, отсутствие сложной сопутствующей патологии, способность ходить не менее 10 м с помощью или без помощи дополнительной опоры, а также срок после травмы 1 год или больше. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Скорость ходьбы на подводной беговой дорожке для каждого испытуемого определялась предварительным тестированием в зале лечебной физкультуры. Пациенту ставилась задача пройти

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Участник №	Пол	Возраст, годы	Уровень поражения	ASIA	Время после травмы, годы	WISCI
1	М.	54	Th5	C	3	9
2	М.	61	C4	D	5	16
3	М.	60	L2	C	6	16
4	Ж.	49	C3	C	7	6
5	М.	44	Th8	C	2	9
6	М.	29	L2	C	8	18
7	М.	25	C6	C	3	16
8	Ж.	66	C4	C	1	13
9	М.	54	C2	C	2	11
10	Ж.	37	Th6	D	3	9
11	Ж.	48	L2	C	2	13
12	М.	37	Th6	C	2	10
13	Ж.	56	L2	C	3	16
14	М.	55	Th8	C	5	12
15	Ж.	39	C3	D	5	7
16	М.	48	C4	C	9	6
17	М.	46	L2	C	1	16
18	М.	53	L3	D	5	15

Примечание. Уровень поражения: C – шейный; Th – грудной; L – поясничный.

Шкала тяжести повреждения ASIA (American Spinal Injury Association): C – неполное: двигательная функция ниже неврологического уровня сохранена, но более половины ключевых мышц ниже неврологического уровня имеют силу менее 3 баллов. D – неполное: двигательная функция ниже неврологического уровня сохранена, и, по крайней мере, половина ключевых мышц ниже неврологического уровня имеют силу 3 балла и более. WISCI – индекс [оценки] ходьбы при повреждениях спинного мозга: от 0 (неспособность встать) до 20 (возможность ходить более 10 м без помощи или дополнительной опоры).



Рисунок. Средняя частота сердечных сокращений в течение (а) 2-й и 3-й недели, (б) 4-й и 5-й недели и (с) 6-й и 7-й недели тренировок на подводной беговой дорожке. Скорость ходьбы на 2-й и 3-й неделе, 4-й и 5-й неделе, 6-й и 7-й неделе была на 10%, 20% и 30% соответственно больше, чем скорость на 1-й неделе.

по прямой линии 10 м в удобном для него темпе. Упражнение повторялось 3 раза, время фиксировалось. На основании данных расстояния и времени определяли индивидуальную среднюю скорость ходьбы пациента.

Занятия проводились индивидуально. Пациент, держась за поручни, заходил в бассейн на платформу (подводную беговую дорожку), которая регулирует погружение пациента на нужную глубину. На протяжении всего занятия пациента страховал инструктор-методист по лечебной физкультуре.

Высота воды регулировалась до уровня, при котором у пациента максимально выпрямлены нижние конечности и он мог стоять без дополнительной поддержки или опоры, не держась за поручни. После определения уровня высоты воды каждый пациент проходил 1 мин со скоростью, которая была на 50 % меньше, чем его средняя скорость ходьбы на суше, либо же со скоростью 0,28 м/с (самая медленная скорость на подводной беговой дорожке). Снижение скорости на 50 % связано с тем, что вода имеет большую плотность и оказывает сопротивление движению в любых направлениях.

После того, как уровень погружения был установлен, а скорость подобрана, пациент начинал тренировку медленной ходьбой: 3 раза по 5 мин. Перед ходьбой вокруг грудной клетки был

закреплен монитор сердечного ритма, который передавал текущее цифровое отображение значений сердечного ритма на часы, закрепленные к поручню на подводной беговой дорожке. Между отрезками ходьбы были запланированы периоды отдыха не менее 5 мин. На протяжении всего исследования в бассейне поддерживалась одинаковая температура воды, равная 32 °С.

Для пациентов была разработана 8-недельная программа тренировок. Занятия проводились 3 раза в неделю. Эта программа тренировок была выбрана на основе данных, свидетельствующих о том, что 8-недельные тренировки на беговой дорожке с разгрузкой массы тела в зале достаточны для достижения ощутимых улучшений в ходьбе среди пациентов с неполным повреждением спинного мозга [6].

На 2, 4, 6 и 8-й неделе скорость ходьбы была увеличена на 10 %, 20 %, 30 % и 40 % соответственно по сравнению с базовой скоростью 1-й недели. Все участники смогли выдержать запланированное увеличение скорости ходьбы раз в 2 нед. Продолжительность тренировок после первых 2 нед также была увеличена на 1 мин на 3, 5 и 7-й неделе, что привело к общему увеличению продолжительности тренировки на 3 мин каждые 2 нед.

Таким образом, в начале программы (1-я и 2-я недели) пациенты проходили в общей сложности

Таблица 2

Индивидуальные средние значения реакции ЧСС на тренировку на подводной беговой дорожке во время 1-го (2-я и 3-я недели), 2-го (4-я и 5-я недели) и 3-го (6-я и 7-я недели) тренировочных периодов

Участник №	1-й тренировочный период				2-й тренировочный период				3-й тренировочный период			
	1-й день	6-й день	Δ	$\Delta\%$	1-й день	6-й день	Δ	$\Delta\%$	1-й день	6-й день	Δ	$\Delta\%$
1	115	107	8	7	120	107	13	11	123	107	16	13
2	100	94	6	6	126	103	23	18	121	103	18	15
3	113	106	7	6	110	102	17	14	122	106	16	13
4	111	104	7	6	118	104	14	12	122	105	17	14
5	98	91	7	7	124	101	23	19	119	109	10	8
6	93	83	10	11	108	98	10	9	138	110	28	20
7	95	86	9	9	110	101	9	8	134	101	33	25
8	99	93	6	6	125	102	23	18	120	110	10	8
9	94	85	9	10	109	99	10	9	135	100	35	26
10	110	103	7	6	117	100	17	15	131	98	33	25
11	97	91	6	6	123	97	26	21	121	104	17	14
12	104	98	6	6	115	100	15	13	115	100	15	13
13	115	108	7	6	121	109	12	10	122	109	13	11
14	110	102	8	7	123	105	18	15	125	106	19	15
15	103	93	10	10	107	101	6	6	110	100	10	9
16	94	88	6	6	100	90	10	10	115	95	20	17
17	98	90	8	8	112	92	20	18	117	94	23	20
18	100	93	7	7	113	95	18	16	122	101	21	7
Среднее значение	103	95	7	7	116	100	16	13	123	103	20	16

Примечание: частота сердечных сокращений указывается в ударах в минуту. 1-й тренировочный период: 2-я и 3-я недели; 2-й тренировочный период: 4-я и 5-я недели; 3-й тренировочный период: 6-я и 7-я недели. Скорость ходьбы в течение 1-го тренировочного периода была на 10 % больше, чем скорость на 1-й неделе; скорость ходьбы во время 2-го тренировочного периода — на 20 % больше, чем скорость на 1-й неделе; скорость ходьбы во время 3-го периода — на 30 % больше, чем скорость на 1-й неделе. Δ — разница в средней частоте сердечных сокращений между 1-м и 6-м днем в течение каждого двухнедельного тренировочного периода. $\Delta\%$ — процентная разница в средней частоте сердечных сокращений с 1-го по 6-й день в течение каждого 2-недельного тренировочного периода.

15 мин на подводной беговой дорожке, а в конце (7-я и 8-я недели) — 24 мин, что привело к увеличению общей продолжительности упражнений на 60 %.

Последние 2 мин ходьбы перед каждым отдыхом регистрировалась частота сердечных сокращений (ЧСС). Цифровые значения частоты сердечных сокращений при физической нагрузке фиксировались каждые 15 с. В результате было получено 15 измерений ЧСС для каждого пациента и рассчитывалось среднее значение ЧСС в тренировочный день. Сравнительная оценка значения ЧСС регистрировалась со 2-й по 7-ю неделю.

Результаты

В табл. 2 представлены индивидуальные и средние данные частоты сердечных сокращений для первого (1-й день) и последнего (6-й день) тренировочных дней 1, 2 и 3-го тренировочных периодов. В течение трех двухнедельных периодов, когда скорость ходьбы оставалась постоян-

ной, на 2-й и 3-й неделе тренировок частота сердечных сокращений снизилась на 7 % (7 ± 1 уд/мин; $p < 0.001$), на 4-й и 5-й неделе — на 13 % (16 ± 6 уд/мин; $p < 0.001$) и на 16% на 6-й и 7-й неделе (20 ± 8 уд/мин; $p < 0.001$).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, индивидуальные тренировки на подводной беговой дорожке, проводимые 3 раза в неделю в течение 8 нед, обеспечивают необходимую нагрузку на сердечно-сосудистую систему для улучшения ходьбы и снижения частоты сердечных сокращений у пациентов с неполным повреждением спинного мозга. В частности, при ходьбе наблюдалось среднее снижение частоты сердечных сокращений, равное 14 уд/мин, а скорость и продолжительность упражнений постепенно увеличивались.

Данный уровень улучшения сердечной деятельности пациента аналогичен ответам по частоте сердечных сокращений тренировки на выносливость

(от 12 до 15 уд/мин), измеренным у малоподвижных, не имеющих заболевания лиц [7].

Яркий пример влияния занятий на подводной беговой дорожке на сердечную деятельность зафиксирован при сравнении средних значений сердечного ритма в период с 4-й по 7-ю неделю. Как видно на рисунке, групповые значения частоты сердечных сокращений, измеренные в последние 2 дня на 6-й и 7-й неделе (дни 5 и 6 — линия с), были ниже значений, зарегистрированных в течение всей 4-й недели (дни 1, 2, 3 — линия b). При этом общий объем тренировки (скорость и продолжительность ходьбы) был больше на 7-й неделе по сравнению с 4-й.

Вывод

Данные нашего исследования показали, что тренировки на подводной беговой дорожке у пациентов с неполным повреждением спинного мозга приводят к значительному снижению частоты сердечных сокращений. Это сопоставимо с хронотропным типом адаптации трудоспособных, малоподвижных взрослых, участвующих в тренировочных программах ходьбы, проводимых на суше.

Литература

1. Nooijen C.J., Stam H.J., Bergen M.P., Bongers-Jassen M.H., Valent J., Van Langeveld S. et al. Behavioural intervention increases physical activity in people with subacute spinal cord injury: A randomised trial. *J. physiother.* 2016; 62(1): 35-41. doi: 10.1016/j.jphys.2015.11.003.
2. Lavis T., Scelza W., Bockenek W. Cardiovascular health and fitness in persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2007;1:317-331.
3. Myers J., Lee M., Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:142-152.
4. Bravo G., Guizar-Sahagun G., Ibarra A., Centurion D., Villalon C.M. Cardiovascular alterations after spinal cord injury: An overview. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2004;2:133-148.
5. Israel J.F., Campbell D.D., Kahn J.H., Hornby T.G. Metabolic costs and muscle activity patterns during robotic- and therapist assisted treadmill walking in individuals with incomplete spinal cord injury. *Phys Ther.* 2006; 86 (11):1466-1478.
6. Wirz M., Zemon D.H., Rupp R., Scheel A., Colombo G., Dietz V. et al. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: A multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86(4):672-680.
7. McArdle W., Katch F., Katch V. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition, and Human Performance.* Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 464-466.

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.С. Белякова^{1*}, М.В. Козлова¹, И.В. Пчелин², К.А. Барский²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²Региональный благотворительный общественный фонд борьбы со СПИДом «Шаги», Москва

NEEDS IN DENTAL CARE FOR PATIENTS WITH HIV INFECTION

A.S. Belyakova^{1*}, M.V. Kozlova¹, I.V. Pchelin², K.A. Barsky²

¹Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Regional AIDS Charity Foundation «Steps», Moscow, Russia

E-mail: bel.stom@mail.ru

Аннотация

ВИЧ-инфекция является одной из глобальных медико-социальных проблем ввиду высокого уровня заболеваемости и смертности. На сегодняшний день отсутствуют данные о структуре и распространенности стоматологической патологии при ВИЧ-инфекции, не определены показатели нуждаемости в лечении заболеваний стоматологического профиля, за исключением первичных проявлений на слизистой оболочке полости рта. Цель исследования – оценка уровня нуждаемости и обращаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией за стоматологической помощью. Проведено добровольное очное индивидуальное анонимное анкетирование 1268 человек, живущих с ВИЧ, в возрасте 18–56 лет, которые за последние 12 мес. обращались за стоматологической помощью. Выявлен высокий уровень нуждаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией в стоматологической помощи (96 %), при этом большой процент (53,7 %) – в удалении зубов. При этом 67 % респондентов обращались за стоматологической помощью экстренно при наличии симптомов острой боли. Откладывали поход к стоматологу 64,2 % опрошенных ввиду страха, связанного с их ВИЧ-статусом (стигматизация, отказ в лечении, разглашение диагноза и т.д.), 66,7 % указывали, что в случае раскрытия их статуса возникали проблемы, связанные с отказом в лечении (41,7 %), негативным отношением врача (25 %).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, люди, живущие с ВИЧ, стигма, дискриминация, стоматологическая помощь.

Abstract

Actuality. HIV infection is one of the global medical and social problems due to its high incidence and mortality rate. To date, there is no data on the structure and prevalence of dental pathology in HIV-infected patients, neither no data on their need in dental care, except cases with the primary pathologic signs on the oral mucous. Purpose. To define which is the level of necessity for dental care among HIV-infected subjects. Material and methods. A voluntary face-to-face individual anonymous survey was conducted in 1268 people (aged 18 and more) with HIV infection who visited dental clinics. Results. There has been revealed a high level of HIV-infected patients who needed dental care (96 %) with teeth extraction prevalence (53.7 %). 67 % visited a dental clinic because of urgent case - acute toothache. 64.2 % of respondents tend to postpone their visit to a dentist because of their fear for their HIV status (stigmatization, refusal of treatment, disclosure of diagnosis, etc.). 66.7 % indicated that problems with their treatment began after disclosure of their status: refusal to treat (41.7 %), negative dentist's attitude (25 %).

Key words: HIV infection, people living with HIV, stigmatization, discrimination, dental care.

Ссылка для цитирования: Белякова А.С., Козлова М.В., Пчелин И.В., Барский К.А. Анализ потребности в стоматологической помощи у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 85–90.

В настоящее время инфекционное заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ-инфекция, является одной из глобальных медико-социальных проблем ввиду высокого процента пораженности населения и смертности. В Российской Федерации к концу первого полугодия 2019 г. распространенность ВИЧ-инфекции составила 709.2 на 100 тыс. человек (кумулятивное число зарегистрированных случаев выявления 1 376 907 лиц) [1].

Современные мировые тенденции ориентированы на улучшение здоровья населения, в том числе стоматологического, которое Всемирная организация здравоохранения определяет, как «состояние, характеризующееся отсутствием хронической боли в полости рта и в области лица, инфекций и язв полости рта, заболеваний пародонта (десен), кариеса, выпадения зубов и других заболеваний и нарушений, ограничивающих способности человека жевать, улыбаться и говорить, а также его психосоци-

альное благополучие» [2]. У 30–80 % людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), наблюдаются первичные проявления ВИЧ-инфекции в виде различного рода заболеваний слизистой оболочки полости рта с высокой склонностью к рецидивам и малигнизации [3–5]. Однако до настоящего момента не изучена структура и распространенность стоматологической патологии при ВИЧ-инфекции, не определены показатели нуждаемости в лечении, имеются лишь ограниченные опубликованные научные данные в иностранных источниках [6–10].

По некоторым данным, в общественном сознании, в том числе медицинских работников, продолжают существовать такие явления, как дискриминация и стигматизация в отношении как самого заболевания, так и больных ВИЧ-инфекцией [11–13]. Понятие «стигма» определяется как динамический процесс обесценивания личности ввиду непереносимого, негативного качества или признака индивидуума, результатом которого является дискриминация — любая форма исключения или ограничения человека на основании его реального или предполагаемого ВИЧ-статуса [14–15]. Ряд авторов указывают, что интеграция внешней (негативное восприятие со стороны общества) и внутренней (негативное самовосприятие) стигм часто приводит к неблагоприятным психическим и социальным последствиям. Чувство стыда, собственной неполноценности, социальная изоляция могут способствовать развитию депрессии, вплоть до возникновения суицидальных мыслей [16–18].

Исследования по вопросу о стигматизации и дискриминации при обращении за медицинской помощью указывают на высокий (от 36 до 59.3%) их уровень по отношению к ЛЖВ [19, 20]. М. Giuliani, и соавт., Н.А. Gesesew и соавт. отмечают, что страх осуждения, отвержения, унижения, отказа от лечения и/или изменения в отношении со стороны медицинских работников, а также обеспокоенность по поводу конфиденциальности могут повлечь за собой утаивание ВИЧ-статуса, что затрудняет диагностику и лечение различного рода сопутствующей патологии у этой группы населения [21, 22].

Стигма и дискриминация, присутствующие в медицинской среде, являются общепризнанными барьерами в доступе ЛЖВ к профилактике и лечению, ассоциируются с их низкой обращаемостью за услугами здравоохранения, в которых они нуждаются [23–25]. По данным отчета по изучению индекса стигмы в Российской Федерации (2011), 22 % опрошенных приняли решение не посещать медицинские учреждения, 17 % откладывали обращение за медицинской помощью [19]. По результатам мета-анализа Н.А. Gesesew и соавт., ЛЖВ, которые сталкиваются с высоким уровнем стигматизации, в 2.4

раза чаще переносят начало лечения до тех пор, пока их состояние серьезно не ухудшится [22]. По мнению ряда авторов, собственная инфекционная безопасность медработника является одной из причин страха лечения ВИЧ-инфицированного пациента, дискриминационного непрофессионального поведения, нарушающего права человека, что может выражаться в снижении качества предоставляемых услуг и отказе в лечении [26–28].

В то же время наличие одонтогенных очагов инфекции в настоящее время рассматривается как источник сенсibilизации организма, способствует развитию дисбаланса иммунной системы, истощая общий потенциал противоинфекционной защиты, что недопустимо у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией [29, 30].

Таким образом, актуальным представляется анализ нуждаемости и обращаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией за стоматологической помощью.

Цель исследования — оценка уровня нуждаемости и обращаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией за стоматологической помощью.

Материалы и методы

На базе социально-информационного центра Регионального благотворительного общественного фонда борьбы со СПИДом «Шаги» проведено добровольное очное индивидуальное анонимное анкетирование 1268 человек, живущих с ВИЧ, в возрасте 18–56 лет, которые за последние 12 мес. обращались за стоматологической помощью. Анкета-опросник содержала в себе вопросы с заранее сформулированными ответами (Приложение 1).

Статистический анализ полученных данных проводился в программном обеспечении STATISTICA 6.0 (StatSoft, Ink., США).

Результаты и обсуждение

Анализ структуры нуждаемости в стоматологической помощи выявил, что в настоящий момент у 96 % есть потребность в лечении зубов (37.3 %), удалении зубов (53.7 %), дентальной имплантации (5 %). За последние 12 мес. все опрошенные получали лечение в частном стоматологическом секторе: 42 % — у стоматолога-терапевта, 51 % — у хирурга-стоматолога, 6 % — у ортопеда, 1 % — у пародонтолога. В течение года 67 % респондентов обращались за экстренной стоматологической помощью с симптомами острой боли. Отмечалась высокая доля лиц (64.2 %), которые откладывали поход к стоматологу из-за опасений, связанных с их ВИЧ-статусом (стигматизация, отказ в лечении, разглашение диагноза и т.д.).

Перед стоматологическим лечением большинство участников опроса не сообщали о своем ВИЧ-

статусе (34.6 % пациентов не считают это необходимым; 35.3 % боятся плохого отношения со стороны медработников; 18.6 % полагают, что знание врача о том, что у них ВИЧ-инфекция, может отрицательно сказаться на качестве лечения; 11.5 % не верят в соблюдение принципа конфиденциальности, опасаются разглашения диагноза и последствий, с этим связанных).

На этапе планирования хирургического стоматологического лечения 29.9 % опрошиваемым было предложено пройти тест на ВИЧ, из них 60 % в добровольном порядке, 15 % в ультимативной форме, на 25 % ЛЖВ оказывалось давление. Вместе с тем 66.7 % респондентов отметили, что в случае раскрытия их статуса возникали проблемы, связанные с отказом в лечении и направлением в специализированное учреждение (41.7 %), негативным отношением врача (25 %). По результатам анкетирования, врачи, узнав о положительном ВИЧ-статусе пациента, отказывали в основном (94 %) в хирургическом стоматологическом лечении (операции удаления зуба и дентальной имплантации).

Превалирующее число участников опроса (98 %) в настоящее время находились на высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Проведенное социологическое исследование указывает на высокий уровень нуждаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией в стоматологической помощи (96 %). Страх в связи с ВИЧ-статусом отражается на неготовности ЛЖВ получать необходимую стоматологическую помощь и проявляется в откладывании и неоднократном переносе приема у врача в 64.2 % случаев, что коррелирует с большим процентом нуждаемости в удалении зубов (53.7%), и позднем обращении уже при наличии симптомов острой боли (67 %).

Отсутствие лечения одонтогенных очагов инфекции способствует повышению вирулентности микрофлоры, снижению общей резистентности организма, приводит к частым обострениям воспалительного процесса в полости рта, что может способствовать развитию осложнений с распространением за пределы инфекционного очага микрофлоры и вырабатываемых ею биологически активных веществ, а также продуктов тканевого распада [29–31]. В связи с этим несвоевременная обращаемость за стоматологической помощью влечет за собой генерализацию одонтогенной патологии (в том числе острых воспалительных процессов) у ВИЧ-инфицированных по сравнению с пациентами без иммунодефицита.

Особенностью профессиональной деятельности врача-стоматолога является непосредственный контакт с биологическими жидкостями (кровь, слюна), сопровождающими большинство стоматологических

манипуляций, что является фактором риска передачи ВИЧ. При этом на сегодняшний день ВААРТ позволяет добиться восстановления иммунного статуса с максимальным угнетением репликации вируса в клетках иммунной системы (неопределяемая вирусная нагрузка — менее копий рибонуклеиновой кислоты вируса на 1 мл плазмы) и отсутствия клинической манифестации [23, 32]. В проведенном нами исследовании 98 % опрошенных указали, что в настоящий момент принимают ВААРТ. Таким образом, успешное лечение ВИЧ-инфекции (снижение виремии до недетектируемого уровня) является высокоэффективным средством предотвращения передачи вируса, в том числе на стоматологическом приеме, что подтверждено результатами рандомизированных многоцентровых исследований и контролируемых клинических испытаний [33, 34].

На сегодняшний день, несмотря на обязательства в области защиты прав человека и политические инициативы, направленные на устранение стигматизации и дискриминации на всех уровнях и в различных областях деятельности, распространенность данных социологических явлений в стоматологической среде остается высокой (до 66.7 %). Серьезной проблемой является увеличение числа актов дискриминации в виде негативного отношения врача (25 % случаев) к пациентам с ВИЧ-инфекцией и отказа в лечении заболеваний полости рта (41.7 % случаев) данной группе больных. Запрещение, препятствие и отказ ЛЖВ получать доступ к необходимому спектру медицинских услуг в рамках компетенции врача противоречат современным знаниям об общественном здравоохранении и международным нормам, признающим равные права на охрану здоровья и медицинскую помощь для всех людей независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции [35]. Страх перед стигмой, стигматизирующие убеждения, поддерживаемые случаями негативного отношения со стороны медицинского персонала, отрицательно воздействуют на готовность раскрыть ВИЧ-статус (только 22.4 % опрошенных сообщали о наличии у них ВИЧ-инфекции при обращении за стоматологической помощью). С нарушением принципа добровольности прохождения тестирования на ВИЧ при обращении за стоматологическим лечением столкнулись 40 % опрошенных.

Отмеченный высокий уровень опасений раскрытия диагноза ВИЧ-инфекции (36.5 %), по-видимому, обуславливает то, что ЛЖВ обращаются за стоматологической помощью в частный сектор ввиду возможности анонимного лечения без предъявления документа, подтверждающего личность, в данных медицинских учреждениях. Нарушение принципа конфиденциальности может приводить к различным негативным последствиям во

всех аспектах жизни человека, живущего с ВИЧ, и его окружения, резко повышая степень его социальной уязвимости. Наряду с проявлениями дискриминации на уровне институциональных организаций (на рабочих местах, в медицинских учреждениях, образовательных учреждениях и социальных службах) зарегистрировано большое количество случаев, когда на людей из-за их положительного ВИЧ-статуса оказывалось значительное психологическое давление; избегание этих людей членами семьи, сверстниками и обществом в целом; проявлялось негативное отношение и унижающие человеческое достоинство действия; поступали угрозы здоровью и жизни [36, 37]. Подобные неправомерные действия могут в значительной степени повысить уязвимость, усугубить последствия ВИЧ-инфекции, что в свою очередь снижает эффективность мероприятий по противодействию эпидемии.

В соответствии с Российским законодательством нарушение прав лиц, живущих с ВИЧ, в том числе разглашение диагноза заболевания, результатов медицинских обследований и схем лечения, влечет за собой административную и иную ответственность медицинского работника [38]. Однако на сегодняшний день наряду со знанием большинства ЛЖВ о существовании нормативно-правовых документов, определяющих обязательства государства относительно их защиты, доминирует боязнь общественной стигмы и ее последствий, что препятствует обращению данной категории лиц в соответствующие инстанции по факту нарушения их прав.

На основании вышесказанного актуальным и целесообразным представляется включение в программы высшего профессионального и дополнительного образования обучающихся циклов, ориентированных на формирование у медицинских работников компетенций в области ВИЧ (подготовка в области эпидемиологии, профилактики, современных методов лечения ВИЧ-инфекции, профессиональных рисков и др.). Информирование врачей о негативных последствиях дискриминирующих действий является важным условием повышения уровня толерантности к ЛЖВ, что оказывает существенное влияние на способность оказывать квалифицированную помощь данной категории больных и повысить качество предоставляемых медицинских услуг.

Необходимо отметить, что, несмотря на все проблемы и препятствия, 35,8 % ЛЖВ продолжают обращаться за стоматологической помощью, стремятся к оптимальному здоровью полости рта и пытаются преодолеть трудности, связанные с их диагнозом ВИЧ-инфекция.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день отмечается, с одной стороны, высокий уровень нуждаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией в стоматологической помощи, с другой — низкий уровень обращаемости за лечением. Распространенность стигмы и дискриминации, связанной с проблемами ВИЧ-инфекции в сегменте медицинских организаций, ввиду особой серьезности последствий данных социальных явлений диктует необходимость активизации усилий по их ослаблению в отношении к ЛЖВ со стороны медицинских работников на стоматологическом приеме, а также повышению уровня информированности о современных методах лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, включая области профессиональных рисков. В этой связи остро встает новый кластер вопросов, касающихся подходов к стоматологической реабилитации данной категории пациентов с ранним выявлением и своевременной качественной рациональной медицинской помощью как важным компонентом в поддержании стоматологического здоровья и высокого уровня качества жизни ЛЖВ.

Приложение 1

Анкета-опросник оценки уровня нуждаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией в стоматологической помощи

1. Нуждаетесь ли Вы на данный момент в стоматологическом лечении, если нуждаетесь, то в каком?

- да:
 - лечение зуба/ов
 - удаление зуба/ов
 - установка имплантата/ов
 - установка коронок, протезов
 - профессиональная гигиена
 - лечение слюнных желез
 - пародонтологические операции
 - операции на мягких тканях лица
 - другое
- нет

2. При обращении к стоматологу сообщали ли Вы о своем ВИЧ-статусе?

- да
- нет

3. Если Вы сообщали о своем ВИЧ-статусе перед стоматологическим лечением, то

- отношение врача к Вам не изменилось
- отношение врача к Вам изменилось в отрицательную сторону
- Вам было отказано в лечении

4. Если Вы не сообщали о своем ВИЧ-статусе перед стоматологическим лечением, то почему?

- считаю это не нужным
- опасаясь, что врач станет относиться ко мне плохо

- опасаясь, что это плохо отразится на качестве лечения
 - опасаясь разглашения диагноза
5. Было ли Вам предложено перед стоматологическим лечением пройти тест на ВИЧ?
- нет
 - да
6. Если Вам было предложено перед стоматологическим лечением пройти тест на ВИЧ, то
- в добровольном порядке
 - оказывали давление
 - заставили пройти тест
7. Если стоматолог узнал о Вашем ВИЧ-статусе по результатам анализов, то
- отношение врача к Вам не изменилось
 - отношение врача к Вам изменилось в отрицательную сторону
 - Вам было отказано в лечении
8. К какому специалисту Вы обращались в течение последних 12 месяцев?
- стоматолог-терапевт
 - стоматолог-хирург
 - стоматолог-ортопед
 - пародонтолог
9. При обращении к стоматологу за последние 12 месяцев у вас были симптомы острой боли в зубе/челюсти/мягких тканях?
- да
 - нет
10. Откладывали ли Вы поход к стоматологу из-за опасений, связанных с Вашим ВИЧ-статусом (стигматизация, отказ в лечении, разглашение диагноза и т.д.)?
- да
 - нет
11. Если необходимо стоматологическое лечение, то Вы обращаетесь в:
- городскую поликлинику
 - частную клинику
 - клинику со страховой медициной
 - другое
12. Принимаете ли Вы в настоящее время антиретровирусную терапию?
- да
 - нет

Литература

1. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2019 г. [Электронный ресурс]. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2019. [Certificate HIV infection in the Russian Federation in the first half of the year]. [Internet]. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Epidemiology Rospotrebnadzor; 2019. In Russian. Available from: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2019.pdf.
2. World Health Organization. Continuous improvement of oral health in the 21st century- the approach of the WHO Global Oral Health Programme: World Oral Health Report 2003. [Internet]. 2003. Available from: https://www.who.int/oral_health/publications/world-oral-health-report-2003/en/.
3. Reznik D.A. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med.* 2005; 13(5): 143–148.
4. Чешко Н.Н. Походенько-Чудакова И.О., Жаворонок С.В. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта и челюстно-лицевой области. Оказание специализированной помощи, профессиональная профилактика. Минск: БГМУ; 2012. с. 31 [Cheshko N.N. Porodenko-Chudakova I.O., Lark S.V. Manifestations of HIV infection in the oral cavity and maxillofacial region. The provision of specialized assistance, professional prevention. Minsk: BSMU; 2012. p. 31. In Russian].
5. Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика. [Электронный ресурс]. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 5–1: 41–44. [Gazhva S.I., Stepanyan T.B., Goryacheva T.P. The prevalence of dental diseases of the oral mucosa and their diagnosis. [Internet]. International Journal of Applied and Basic Research. 2014; 5–1: 41–44. In Russian]. Available from: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5273>.
6. Choromańska M., Waszkiel D. Prosthetic status and needs of HIV positive subjects. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51(1): 106–9.
7. Engeland C.G., Jang P., Alves M., Marucha P.T., Califano J. HIV infection and tooth loss. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(3): 321–26. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.012.
8. Aichelmann-Reidy M.E., Wrigley D.L., Gunsolley J.C. HIV infection and bone loss due to periodontal disease. *J. Periodontol.* 2010; 81(6): 877–84. doi: 10.1902/jop.2010.070675.
9. Campo-Trapero J., Cano-Sánchez J., del Romero-Guerrero J., Moreno-López L.A., Cerero-Lapiedra R., Bascones-Martínez A. Dental management of patients with human immunodeficiency virus. *Quintessence Int.* 2003; 34(7): 515–25.
10. Abel S.N., Croser D., Fischman S.L., Glick M., Phelan J.A. Principles of Oral Health Management for the HIV/AIDS Patient [Internet]. Dental Alliance for AIDS/HIV Care (DAAC); 2000. Available from: https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/Princ_Oral_Health_HIV.pdf.
11. Emlet C. Measuring stigma in older and younger adults with HIV/AIDS: an analysis of an HIV stigma scale and initial exploration of subscales. *Res Soc Work Pract.* 2005; 15(4): 291–300.
12. Hatzenbuehler M., Phelan J., Link B. Stigma as a fundamental cause of population health inequalities. 2013; 103(5): 813–21. doi: 10.2105/AJPH.2012.301069.
13. Звоновский В.Б. ВИЧ и стигма. [Электронный ресурс]. Журнал исследований социальной политики. 2008; 6(4): 505–22. [Zvonovsky V.B. HIV and stigma. [Internet]. Journal of Social Policy Studies. 2008; 6 (4): 505–22. In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vich-i-stigma>.
14. Руководство ЮНЭЙДС по терминологии. [Электронный ресурс]. 2015. [UNAIDS Terminology Guide. [Internet]; 2015. In Russian]. Available from: https://www.unaids.org/ru/resources/documents/2015/2015_terminology_guidelines.
15. Кнуф А., Энов Л.Ю. Стигма: теория и практика. [Электронный ресурс]. Знание. Понимание. Умение. 2006. [Knuf A., Epov L.Yu. Stigma: Theory and Practice. [Internet]. Knowledge. Understanding. Skill; 2006. In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/stigma-teoriya-i-praktika>.
16. Бородкина О.И. Стигма как социальная проблема эпидемии ВИЧ/СПИДа. [Электронный ресурс]. Социальные проблемы. СПб. 2008. [Borodkina O.I. Stigma as a social problem of the HIV / AIDS epidemic. [Internet]. Social problems. St-Petersburg; 2008. In Russian]. Available from: http://www.socprob.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=54:2012-01-19-15-29-19&catid=34:-q-q-2008-1.

17. Mak W.W., Poon C.Y., Pun L.Y., Cheung S.F. Meta analysis of stigma and mental health. *Soc Sci Med.* 2007; 65(2): 245–61. doi: 10.1016/j.socscimed.2007.03.015.
18. Stutterheim S.E., Pryor J.B., Bos A.E., Hoogendijk R., Muris P., Schaalma H.P. HIV-related stigma and psychological distress: the harmful effects of specific stigma manifestations in various social settings. *AIDS.* 2009; 23(17): 2353–7. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283320dce.
19. Стигматизация и дискриминация людей, живущих с ВИЧ в России: Отчет по результатам социологического исследования. [Электронный ресурс]. 2011. [Stigmatization and Discrimination of People Living with HIV in Russia: A Case Study Report. [Internet]. 2016. In Russian]. Available from: http://ecuo.org/wp-content/uploads/2016/12/stigma_index.pdf.
20. Маркова Д.П., Сутурина Л.В. Проблема стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов со стороны медицинских работников: литературный обзор. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(3): 160–4. [Markova D.P., Sutura L.V. The problem of stigmatization of HIV-infected patients by medical professionals: a literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3 (3): 160–4. In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.25.
21. Giuliani M., Lajolo C., Rezza G., Arici C., Babudieri S., Grima P. et al. Dental care and HIV-infected individuals: are they equally treated? *Community Dent. Oral. Epidemiol.* 2005; 33(6): 447–53.
22. Gesesew H.A., Tesfay Gebremedhin A., Demissie T.D., Kerie M.W., Sudhakar M., Mwanri L. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173928. doi: 10.1371/journal.pone.0173928.
23. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАН В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. с. 528. [HIV infection and AIDS. National leadership. Brief Edition. V.V. Pokrovsky editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. p. 528. In Russian].
24. Бозачанская Н.Н. Отношение врачей-терапевтов к ВИЧ-инфицированным пациентам. [Электронный ресурс]. Современные исследования социальных проблем. 2011; 1(05): 217–19 [Bogachanskaya N.N. Attitude of physicians to HIV-infected patients. [Internet]. Modern studies of social problems. In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/otnoshenie-vrachey-terapevtov-k-vich-infitsirovannym-patsientam-2>.
25. Logie C., Gadalla T.M. Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV. *AIDS Care.* 2009; 21(6): 742–53. doi: 10.1080/09540120802511877.
26. Решетников А.В. Социология медицины: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. с. 864. [Reshetnikov A.V. Sociology of Medicine: A Guide. – M.: GEOTAR-Media; 2010. p. 864. In Russian].
27. Brondani M.A., Phillips J.C., Kerston R.P., Moniri N.R. Stigma around HIV in dental care: patients' experiences. *J Can Dent Assoc.* 2016; 82: g1.
28. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. Некоторые аспекты проблемы стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. [Электронный ресурс]. Социология медицины. 2014; 13(2): 46–8. [Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A. Some aspects of the problem of stigmatization and discrimination of people living with HIV / AIDS. [Internet]. Sociology of Medicine. 2014; 13(2): 46–8. In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-problemy-stigmatizatsii-i-diskriminatsii-lyudey-zhivuschih-s-vich-spitom>
29. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта. *Пародонтология* 2009; 3: 3–7. [Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Shestakova L.A., Mikhailova O.V. The relationship of diseases of internal organs with inflammatory lesions of the oral cavity. *Periodontics* 2009; 3: 3–7. In Russian].
30. Гажева С.И., Иголкина Н.А. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта. *Терапевтический архив.* 2013; 85(10): 116–118. [Gazhva S.I., Igolkina N.A. The relationship of diseases of the internal organs and the state of the oral cavity. *Therapeutic Archive.* 2013; 85 (10): 116–118. In Russian].
31. Агапов В.С., Арутюнов С.Д. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. М.: МИА; 2004. с. 184. [Agapov V.S., Arutyunova S.D. Infectious inflammatory diseases of the maxillofacial region. Moscow: MIA Publishing House; 2004. p. 184. In Russian].
32. Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей. Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2011. с. 656 [Human Immunodeficiency Virus – Medicine: A Guide for Physicians. Belyakov O.N., Rakhmanova A.G. editors. St-Petersburg: Baltic Medical Education Center; 2011. p. 656. In Russian].
33. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C. et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *JAIDS.* 2016; 375(9): 830–9. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
34. Safren S.A., Mayer K.H., Ou S.S., McCauley M., Grinsztejn B. et al. Adherence to Early Antiretroviral Therapy: Results from HPTN 052, A Phase III, Multinational Randomized Trial of ART to Prevent HIV-1 Sexual Transmission in Serodiscordant Couples. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69(2): 234–40. doi: 10.1097/QAI.0000000000000593.
35. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции). Федеральный закон от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. 1993; 5487-1. [On preventing the spread in the Russian Federation of a disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV infection). Federal Law of March 30, 1995 № 38-ФЗ. Fundamentals of the legislation of the Russian Federation on the protection of public health. 1993; 5487-1. In Russian].
36. Стигма, дискриминация и нарушения прав человека в связи с ВИЧ: Тематические исследования успешных программ. [Электронный ресурс]. Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). 2005. [HIV-related stigma, discrimination and human rights violations: Case studies of successful programs. [Internet]. Joint United Nations Program on HIV / AIDS (UNAIDS). 2005. In Russian]. Available from: http://data.unaids.org/publications/irc-pub06/jc999-hrvviolations_ru.pdf
37. Жизнь с ВИЧ в Восточной Европе и СНГ: последствия социальной изоляции [Электронный ресурс]. Региональный доклад о человеческом развитии, посвященный проблемам ВИЧ/СПИДа в странах Восточной Европы и СНГ. 2008. [Living with HIV in Eastern Europe and the CIS: Implications of Social Exclusion. [Internet]. Regional Human Development Report on HIV / AIDS in Eastern Europe and the CIS. 2008. In Russian]. Available from: http://www.unrussia.ru/sites/default/files/doc/AIDS%20russ_7_12_2008.pdf.
38. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 [Fundamentals of the legislation of the Russian Federation on the protection of the health of citizens of July 22, 1993 № 5487-1. In Russian].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ СТРУКТУР СРЕДНИХ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ОСНОВНЫХ ВИДАХ АРТРОПАТИЙ

Н.В. Хабарина*, Е.В. Есин

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

SONOGRAPHIC SYNDROMES OSTEOCHONDRAL CHANGES OF MEDIUM AND SMALL JOINTS OF THE EXTREMITIES WITH THE MAIN TYPES OF ARTHROPATHY

N.V. Khabarina*, E.V. Esin

Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: khabarin55@yandex.ru

Аннотация

Артросонография выполнена 540 пациентам с суставным синдромом на аппарате экспертного класса. Выделены основные ультразвуковые симптомы нарушения структуры гиалинового хряща и подлежащей костной ткани, представлены их специфические изменения для основных видов артропатий. Изменение хрящевой пластинки сустава установлено в 75.4 % наблюдений. Эхографическая картина патологии складывалась из изменения толщины хрящевой пластинки, ее эхогенности, структуры, контуров, наличия или отсутствия дополнительных образований в проекции гиалиновой ткани. Отсутствие патологии со стороны суставного хряща наблюдалось у больных с РеА острого течения (n=70), в дебюте подагры (n=8), у пациентов с непродолжительным периодом заболевания СКВ, ССД и ПсА (n=19, 16, 69), ОА у молодых лиц с периодом болезни не более 2 лет (n=52). Костные изменения были представлены в двух вариантах: в виде симптома склерозирования субхондрального слоя кости (в 9.9 %); симптома краевых костных разрастаний (5.2 %). Чувствительность метода ультразвуковой диагностики составила 84.4 %, специфичность - 83.1 %, точность - 83.8 %. В результате анализа динамики ультразвуковой картины при ревматоидном и реактивном артрите, остеоартрозе, подагре, псориатической артропатии и суставном синдроме при системной красной волчанке и системной склеродермии установлена прямая корреляционная зависимость между активностью патологического процесса, длительностью заболевания, его рентгенологической стадией и ультразвуковыми проявлениями. Эрозивное изменение суставного хряща возможно выявить уже через 2.8 мес с момента возникновения деструктивного артрита, дегенеративные изменения и микрокристаллические включения в толщу хрящевой ткани – через 6.1 мес.

Ключевые слова: артропатии, суставной хрящ, костные структуры сустава, ультразвуковая диагностика.

Abstract

Determine the typical sonographic osteochondral manifestations of rheumatoid, reactive, gouty arthritis, osteoarthritis, joint syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis, psoriatic arthropathy early pathological process, trace their dynamics. Arthrosonography made 540 patients with articular syndrome in the expert class machines. The basic structure of the ultrasonic symptoms of hyaline cartilage and underlying bone, their changes are specific for each type of nosology. Change in joint cartilage plates installed in 75.4 % of cases. Echographic pattern of pathology consisted of varying the thickness of the cartilage disk, its echogenicity, texture, contour, presence or absence of additional education in the projection of hyaline tissue. The lack of pathology of the articular cartilage was observed in patients with ReA acute course (n = 70), the debut of gout (n = 8), patients with a short period of the disease SLE, SSc and PsA (n = 19, 16, 69), in OA young people with the period of the disease is not more than 2 years (n = 52). Bone changes were presented in two versions: as a symptom of hardening layer subchondral bone (9.9 %), symptoms of marginal bone growths (5.2 %). The sensitivity of ultrasound as a whole was 84.4 %, specificity - 83.1 %, accuracy - 83.8 %. An analysis of the dynamics of the ultrasound picture in rheumatoid and reactive arthritis, osteoarthritis, gout, psoriatic arthropathy and articular syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis was a direct correlation between the activity of the pathological process, the duration of the disease, its stage of radiological and ultrasound appearances. Erozirovaniye articular cartilage may identify within 2.8 months after the occurrence of a destructive arthritis, degenerative changes and microcrystalline inclusions in the thickness of cartilage - after 6.1 months.

Key words: arthropathy, cartilage, bone structure of the joint, ultrasound diagnostics.

Ссылка для цитирования: Хабарина Н.В., Есин Е.В. Ультразвуковые изменения костно-хрящевых структур средних и мелких суставов конечностей при основных видах артропатий. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 91-97.

В современной клинической медицине патология суставов, отмечающаяся при большом спектре болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с широкой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости населения, значительными социально-экономическими потерями общества, обусловленными прогрессирующим течением большинства заболеваний суставов, высокими показателями временной нетрудоспособности, инвалидизации, а также большими расходами на восстановительное лечение этих больных [6]. Важнейшее значение при этом приобретает совершенствование ранней диагностики наиболее распространенных артропатий, в частности, поражений суставов кистей и стоп, способствующей своевременному началу терапии и тем самым лучшему прогнозу болезни [7].

Вариабельность начала большинства заболеваний суставов, сходство симптоматики на ранних стадиях суставной патологии, отсутствие четких диагностических критериев разных форм артропатий в дебюте заставляют искать определенные клинические признаки, лабораторные или инструментальные маркеры, позволяющие уже на ранних этапах становления болезни предположить ее дальнейшую эволюцию и путем подбора адекватной и своевременной терапии обеспечить более благоприятный исход и социальный прогноз [9].

Арсенал инструментальных методик диагностики суставных поражений обширен, но не все они равнозначны по информативности. Так, рентгенологические методы исследования показательны исключительно на поздних стадиях болезни, радиоизотопные - дают представление о локализации зон с усиленным кровотоком, но неспецифичны. Внедрение в клиническую практику метода магнитно-резонансной томографии и ультразвуковых исследований расширило возможности установления нозологии [1].

На сегодняшний день ультразвуковое исследование суставов при воспалительных заболеваниях является самым перспективным методом в развитии лучевой диагностики. Сама методика сканирования суставов конечностей и интерпретация полученных результатов постоянно совершенствуются. Требования, предъявляемые к артроэхографии высоки, так как в ряде случаев она оказывается альтернативой магнитно-резонансной томографии [2, 7, 9].

Большинство опубликованных работ, касающихся применения ультразвука в исследовании суставов, посвящено диагностике ревматоидного артрита [5]. Многие годы в литературе идет обсуждение характера эхографической структуры эрозиро-

ванного суставного хряща, взаимоотношения стадии, степени активности процесса и изменений в интраартикулярных тканях. Уже на ранних стадиях болезни он вовлекается в иммунопатологический процесс под воздействием высоких концентраций провоспалительных цитокинов на хондроциты, способствующих энзиматической резорбции матрикса. В результате контур хряща теряет свою ровность и становится зубчатым. Этот признак встречается в 25.7-41.6 % случаев [5]. Формируются деструктивные локусы на участках между синовиальной оболочкой и гиалиновым хрящом, покрывающим суставные поверхности, а также в области прикрепления сухожилий и связок [9]. Их особенность заключается в увеличении размеров (даже при незначительном прогрессировании деструкции) в большей степени в глубину, чем в ширину. Длительное сопоставление морфологических изменений и ультразвуковых признаков эрозивного процесса позволило W.W. Gibbon определять давность возникновения деструкций в ходе УЗИ. Им было установлено, что для старых эрозий характерен ободок склерозирования. Достоверной корреляции между размером очагов резорбции и длительностью заболевания выявлено не было.

К эхографическим симптомам ревматоидного артрита относят также изменение толщины хряща. P.J. Lund и соавт., изучая эхограммы больных РА с поражением коленного сустава, пришли к выводу, что истончение хрящевой ткани наступает одновременно с началом эрозивного процесса. Дальнейшими исследованиями отечественных ученых это опровергнуто. Было обнаружено, что на раннем этапе деструкции за счет отека хрящ первоначально утолщается (в среднем на 0,1-0,6 мм). Хроническое воспаление приводит к уменьшению толщины хрящевой пластины [4, 6]. Прогрессирующая деструкция гиалиновой ткани приводит к полному его разрушению сначала на отдельных участках, затем - тотально. В результате в патологический процесс вовлекается субхондральный слой эпифизов с локализацией костных эрозий в эпифизальных и метафизальных отделах костей [5, 6].

Работ, посвященных проблеме диагностики остеоартроза, значительно меньше, чем ревматоидного артрита. Имеющиеся немногочисленные публикации касаются исключительно гонартроза [3, 8, 9]. Основными критериями в распознавании остеоартроза являются изменения хряща и костных структур. Прежде всего, это истончение гиалинового слоя на суставных поверхностях как следствие преобладания катаболических процессов [3]. По результатам И.Л. Терсковой и соавт., этот признак встречается в 58.6 % наблюдений, причем в 11.2 % из них отмечается неравномерное умень-

шение толщины пластинки, в 14.6 % она практически не определяется. Более подробное описание изменений хряща приведено в работах Е.М. Ермак. Этим автором указывается, что истончение хрящевого компонента сопровождается нарушением его структуры и экзогенности, в частности, повышением плотности (нарушение упруго-эластических свойств гиалиновой ткани), появлением неоднородности (за счет разволокнения коллагенового каркаса). Суставная щель по мере исчезновения хряща суживается. Этот признак выявлен многими учеными еще на начальном этапе изучения данной проблемы: M.V. Helzel (1987), U. Malzer (1989), U. Harland, H. Sattler (1989), D. Hans и соавт. (1995). И, наконец, наиболее специфичным симптомом остеоартроза считается визуализация краевых остеофитов различных размеров.

Литературного материала по эхографии экстра- и интраартикулярных структур при системной красной волчанке, системной склеродермии, псориатической артропатии и реактивном артрите крайне мало [7]. К сожалению, исследований суставных изменений на уровне средних и мелких суставов конечностей при данных заболеваниях в доступной литературе не обнаружено.

Возможности артрозонографии в диагностике подагрического артрита на уровне крупных суставов конечностей изучались Т.Б. Перовой и соавт. Ими установлено, что наряду с воспалительными проявлениями болезни (синовитом) в суставах встречаются и деструктивные изменения различной степени выраженности. Преобладания какого-либо симптома не обнаружено, все признаки визуализировались с одинаковой частотой. Замечено, что в зависимости от типа пораженного сустава ультразвуковая картина подагрического артрита имела незначительные отличия [7]. Так, в тазобедренных суставах преобладала деструкция суставных поверхностей в виде уплощения головки бедренной кости с неровностью ее контуров, а в коленных - неспецифические воспалительные проявления по типу синовита. Публикаций по эхографической диагностике этой нозологии в раннем периоде не найдено. Кроме того, исследователями не затронуты вопросы поражения мелких суставов, не определена степень специфичности УЗ-симптомов, не освещены вопросы точности ультразвукового метода при этом виде патологии, возможности дифференциальной диагностики с остеоартрозом и другими артропатиями.

Цель и задачи исследования

Цель исследования — выявление УЗ-признаков изменений суставного хряща и подлежащей костной ткани у пациентов с артропатиями с учетом

длительности, степени активности патологического процесса и его клинической стадии.

Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики ультразвуковой картины поражений суставов у больных с суставным синдромом в зависимости от длительности патологического процесса, степени активности и клинико-рентгенологической стадии.

2. Определить типичные эхографические костно-хрящевые проявления ревматоидного, реактивного, подагрического артритов, артрозо-артрита, суставного синдрома при системной красной волчанке и системной склеродермии, псориатической артропатии на ранней стадии патологического процесса и выявить частоту их встречаемости.

Материалы и методы

В соответствии с поставленными целью и задачами были обследованы 540 пациентов с суставным синдромом, находившихся на лечении в ревматологическом и терапевтическом отделениях многопрофильной больницы в 1996–2013 гг. Количество мужчин составило 226 человек (41.8 %), женщин - 314 (58.2 %). Возраст колебался от 16 до 79 лет (средний показатель — 45.1 ± 23.6 года, что свидетельствует о преобладании трудоспособного контингента населения). Длительность болезни варьировала от трех дней до четырех лет. Средняя продолжительность болезни достигала 1.2 ± 0.84 года.

В исследование включали пациентов с суставным синдромом при следующих видах артропатий: ревматоидном артрите ($n=167$); реактивном артрите (РеА) ($n=110$); артрозо-артрите (ОА) ($n=64$); системной склеродермии (ССД) ($n=51$); системной красной волчанке (СКВ) ($n=32$); псориатической артропатии (ПсА) ($n=46$); подагрическом артрите (ПдА) ($n=30$) при отсутствии у них выраженных полиорганных проявлений патологии, тяжелых сопутствующих заболеваний или обострений сопутствующих заболеваний, способных повлиять на клинические проявления суставного синдрома.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппаратах:

- 1) Logic S9 (GE), линейным датчиком 6–17 МГц;
- 2) Ju-22 (Philips, Германия), линейным датчиком 7–15 МГц.

Исследование суставов осуществлялось без предварительной подготовки больного.

Получив изображение интра- и экстраартикулярных тканей, проводили детальное изучение их формы, контуров, структуры (обращали внимание на характер экзогенности, однородность элементов, наличие патологических образований).

Частота изменений хрящевой пластинки в зависимости от вида нозологии и типа сустава

Пораженные суставы	Нозология/число УЗИ, выявивших изменения суставов в, %						
	РА	СКВ	ССД	РеА	ПсА	ОА	ПдА
Голеностопный	12.2	0.6	0.1	3.3	0.4	2.5	0.3
Лучезапястный	10.5	0.9	-	0.6	-	1.6	-
Пястно-фаланговые	1.4	0.6	-	0.3	-	0.4	-
Плюснефаланговые	0.8	-	-	0.3	0.3	0.3	0.5
Межфаланговые кисти	14.7	0.6	1.2	-	-	2.4	-
Межфаланговые стопы	4.0	-	0.2	1.1	0.3	3.2	1.1
Всего ...	43.6	2.7	1.5	5.6	1.0	10.4	1.9

Проводили следующие обязательные количественные измерения интраартикулярных элементов: определяли ширину суставной щели в статическом положении и в процессе динамического исследования, толщину гиалинового хряща, размеры имеющихся краевых разрастаний и свободных патологических фрагментов в полости сустава.

УЗИ средних и мелких суставов произведено всем больным в момент поступления на стационарное лечение и через 1 месяц пребывания в нем. Повторное обследование назначалось для уточнения прогрессирования структурных изменений (у лиц неоднократно лечившихся в стационаре и имеющих предыдущие заключения специалистов лучевой диагностики) и с целью оценки эффективности проводимой патогенетической базисной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы MedStatistica. Осуществлялся расчет относительной частоты выявления патологических изменений, а также 95 %–ный доверительный интервал с учетом числа наблюдений. Средние значения представлялись в форме $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение переменной, а σ – среднее квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

Изменения хрящевой пластинки

Изменение хрящевой пластинки сустава установлено в 716 наблюдениях (75.4 %). Патология со стороны гиалинового хряща отсутствовала в 234 исследованиях у больных с РеА острого течения ($n=70$), в дебюте подагры ($n=8$), у пациентов с непродолжительным периодом заболевания СКВ, ССД и ПсА ($n=19, 16, 69$), ОА у молодых лиц с периодом болезни не более 2 лет ($n=52$). Для них контуры, размеры и структура хряща соответствовали нормальным значениям и характеристикам.

Частота выявления признаков патологического изменения хрящевой ткани по данным УЗИ в зависимости от нозологии представлена в табл. 1.

Изолированное изменение одного сустава обнаружено при 212 эхографиях, в 504 – наблюдалась полиартропатия. Всего патология хрящевых структур выявлена в 985 суставах, причем наиболее часто (в 24.7 %) отмечено сочетанное поражение межзапястных, запястно-пястных (12.6 %), II–V пястно–фаланговых сочленений кисти (11.6 %), межфаланговых соединений кисти и I, II, IV пальцев стопы (4.4 %). Симметричность суставной локализации характерна для РА, РеА, ССД, ОА, ПсА; асимметричная – СКВ, ПдА (в 58.4 и 17.0 % соответственно).

Эхографическая картина патологии складывалась из изменения толщины хрящевой пластинки, ее экзогенности, структуры, контуров, наличия или отсутствия дополнительных образований в проекции гиалиновой ткани.

Среди основных метрических нарушений толщины хряща в его неминерализованной части необходимо отметить истончение (86.3 % случаев): диффузное (равномерное или неравномерное, чаще выявляемое по латеральной стороне сустава) и на ограниченном участке. Причем первый вариант наблюдался у больных с ССД, РА, РеА, ПдА и ОА, продолжительностью заболевания свыше двух лет. Локальное уменьшение слоя хрящевой пластинки было характерно для СКВ и ПсА в краевых отделах, для ОА – по оси максимальной нагрузки (рис.1, а). В среднем истончение гиалиновой ткани (по всем суставам) достигало 0.6 ± 0.32 мм. Взаимосвязи между степенью истончения суставного хряща и нозологическими формами патологии выявлено не было ($r=+0.003$). Области наибольших изменений представлены в табл. 2.

Утолщение хрящевой пластинки выявлено в 0,8% наблюдений. При этом оно прослеживалось или на протяжении всего хряща, или на одном

Преимущественная локализация и параметры истончения хрящевой пластинки

Локализация истончения суставного хряща	Толщина хрящевой пластинки, мм
Ладьевидная кость	0.9 ± 0.21
Полулунная кость	0.7 ± 0.44
Таранная кость	0.5 ± 0.3
Уровень дистального эпифиза лучевой кости	0.6 ± 0.16
Головки средних фаланг II–IV пальцев кисти	0.28 ± 0.1
Головки средних фаланг II–IV пальцев стопы	0.31 ± 0.49

(чаще всего центральном) участке и составляло 0.6 ± 0.18 мм. Данный признак зафиксирован при ОА 0 рентгенологической стадии, СКВ. Подобное состояние, возможно, было связано с фрагментацией коллагена и пропитыванием его поверхности синовиальной жидкостью, приводящей к «разбуханию» хрящевого матрикса и увеличению его в объеме (рис.1,б). Изменений толщины хрящевого компонента не обнаружено у 12.9 % больных. Это были пациенты с начальными проявлениями заболевания или незначительной продолжительностью патологического процесса (до 6 мес).

Нарушение экзогенности хряща происходило в сторону ее увеличения при всех нозологиях без исключения (в 75.4 %). При эхографии он приобретал пониженную или среднюю эхоплотность, а также зернистую структуру. Неизменная картина гиалиновой пластинки при УЗИ была представлена в 24.6 %. Отсутствие повышения экзогенности хрящевой ткани было характерно для пациентов РА с минимальной степенью активности процесса и длительностью заболевания не более 1 года, СКВ, ССД и ПсА, существующих на протяжении 1–2 лет.

Изучение состояния контуров суставного хряща позволило констатировать изменение как внешней, так и внутренней его границы. Внешний раздел (хрящ – синовиальная жидкость) имел или ровные (в 234 исследованиях), или неровные контуры (в 482 случаях). Последние дифференцировались отчетливо в результате дегенеративных или эрозивных дефектов хрящевой ткани в 468 наблюдениях. Нечеткость была обусловлена тотальным или субтотальным развитием паннуса (26 больных), представленного при эхографии аваскулярным образованием вуалеобразной формы пониженной экзогенности без четких границ, примыкающим с одной стороны к суставной сумке, с другой – к хрящевой пластинке. Данное состояние при ЦДК сопровождалось наличием признаков умеренной васкуляризации в зонах хондросиновиальных контактов.

Внутренний контур хряща в большинстве случаев был четким, ровным (96.5 %), однако у 3.5 % больных отмечалось нарушение дифференциации места контакта неминерализованной части гиалиновой ткани с кальцинированным комплексом хрящ – субхондральная кость. Подобный признак визуализировался при РА (с момента полной резорбции хряща) ($n=21$) и ОА III рентгенологической стадии ($n=4$). Неровность внешнего контура хрящевой пластинки в зависимости от вида нозологии имела некоторые особенности. Так, при РА, СКВ, ПсА за счет появления участков размягчения в хрящевой ткани ее наружная граница приобретала изъеденные фестончатые контуры. При этом размер дефектов ткани был различен (от 0.3 до 1.4 мм) и эхографически проявлялся кратерообразными участками с рваными, нечетко отграниченными от окружающих структур краями, расположенными как в периферических отделах суставной поверхности, так и по всему объему хрящевой пластинки, с глубиной поражения от 0.3 до 2 мм. Появление хрящевых эрозий отмечено в среднем через 0.7 ± 0.2 года от начала заболевания при РА и ПсА, 1.1 ± 0.8 года при СКВ. Единичные дефекты выявлены в 177 наблюдениях, в остальных 539 исследованиях отмечены множественные, сливающиеся между собой очаги деструкции, сгруппированные (чаще всего по наружному краю поверхности сустава, т.е. вне зоны осевой функциональной нагрузки) или расположенные по всей протяженности артикулярного хряща. Способность к восстановлению суставного хряща зависела от глубины повреждения, площади поврежденного участка, условий существования хряща после прекращения патологического воздействия. Репаративная реакция хрящевой ткани наблюдалась в отношении неглубоких, частичных повреждений. У ряда пациентов с РА ($n=21$) с продолжительной ремиссией по дну плоских эрозий определялся узкий гиперэхогенный ободок с неровными четкими контурами толщиной до 0.1–0.3 мм, появившийся, вероятно, в результате отложения солей кальция в

основном веществе. У пациентов с часто повторяющимися обострениями заболевания отграничивающего ободка не выявлялось. Поверхностные эрозии были характерны для СКВ, ПсА и начальных стадий РА. Диаметр их не превышал 0.4–0.7 мм при ПсА и 0.6–1.1 мм при СКВ. Прогрессирование деструкции при РА было более агрессивно, поэтому размер эрозий при данной болезни составил 1.0–1.4 мм с тенденцией к распространению в глубину хрящевой пластинки. Поражение только поверхностного хрящевого слоя отмечено в 12.9 % случаев по отношению к общему количеству лиц с выявленным симптомом, до 1/4–1/3 толщины хряща — в 38.5 %, от 1/2–3/4 — 30.7 % и на всю глубину (до субхондральных отделов эпифизарной части кости) — в 17.9 %. Преимущественно эрозии выявлялись в хрящах межзапястных, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов.

При ОА внешний контур гиалиновой ткани становился неровным за счет дефектов пластинки треугольной формы (с вершиной, направленной в сторону субхондрального слоя) размерами от 0.3–0.4 × 0.1–0.2 мм до 1.6 × 1.0 мм, доходящих до минерализованной части хряща и подлежащей к ней костной ткани эпифизов. Основание зоны патологии имело неровные края. Данные изменения выявлены у 25 пациентов.

Нарушение структуры хряща проявлялось возникновением дополнительной границы раздела сред в неминерализованной его части, утратой однородности внешних слоев хрящевой ткани (20.0 %), с появлением в ряде случаев на этом участке гиперэхогенных линейных параллельных суставной поверхности включений (11.7 %). Этот симптом наблюдался при ОА, ССД и РеА затяжного течения у пациентов старше 51 года. При ПдА (в 2.6 % исследований) в проекции хряща визуализировались линейные, вертикально ориентированные гиперэхогенные включения толщиной до 0.2 мм, отстоящие друг от друга на расстоянии 0.3–0.5 мм.

Изменения костной ткани

Все четко визуализируемые костные изменения можно разделить на два основных типа: симптом склерозирования субхондрального слоя кости; симптом краевых костных разрастаний. Непосредственные изменения костной структуры эпифизов, выявляемые другими лучевыми методами исследования, с достоверностью не лоцировались. В силу этого в настоящем исследовании они не учитывались.

Симптом склерозирования субхондрального слоя кости выявлен при 94 (9.9 %) УЗИ у пациентов с РА ($n=51$), ОА ($n=21$), СКВ ($n=3$), ССД ($n=6$), РеА

у лиц старше 51 года ($n=13$). Изменению подвергались голеностопный (11.2 %), плюснефаланговые суставы (12.6 %); кости дистального ряда запястья (6.7 %): трапецевидная (2.6 %), головчатая (2.4 %) и правая крючковидная (1.7 %); межфаланговые сочленения рук и ног (22.0 %). Эхографически данный симптом проявлялся локальным (15.4 %) или диффузным (30.1 %) утолщением комплекса кальцинированный хрящ–субхондральная кость, из них в 23.6 % наблюдений — с диффузной мелкоочаговой фрагментацией и в 6.5 % — с образованием кратероподобных дефектов, заполненных гиперэхогенным грубоволокнистым субстратом с признаками васкуляризации, с максимальной выраженностью в зонах хондросиновиальных контактов и области энтезов. Единичные эрозии субхондрального слоя до 1.0–3.0 мм в диаметре обнаружены у 7 пациентов при РА. Они имели четко лоцируемый ободок склероза толщиной 0.7 ± 0.14 мм, окаймляющий всю зону дефекта. В среднем толщина подлежащего гиперэхогенного подхрящевого слоя составляла 1.0 ± 0.3 мм.

Пролиферативные изменения по периферии суставного хряща проявлялись в виде формирования хондроидных регенератов (хондрофитов) с последующим возобновлением процесса перихондральной оссификации и образованием остеофитов. Данные изменения выявлены в 49 случаях (5.2 %) у больных ОА, РеА, РА, ПдА у пациентов старше 51 года за счет развития ОА; ПсА продолжительностью заболевания более 3 лет. При СКВ ни в одном из наблюдений дополнительных костных структур не выявлено. Локализация краевых гиперэхогенных разрастаний зависела от анатомической особенности строения сустава: в средних диартрозах кисти и стопы они располагались по наружному краю сочленяющихся поверхностей (передне-наружному краю эпифиза большеберцовой, лучевой, латеральной поверхности таранной костей), в соединениях пальцев — по боковым и тыльным поверхностям фаланг. Конфигурация артикулярной поверхности патологически измененных суставов была нарушена в 8.4 % исследований, сохранялась без особенностей в 12.7 %. Размер остеофитов составил от 1.3 до 6.0 мм, в среднем 3.2 ± 0.4 мм. Форма их была различной: шиповидной (13.7 %), грибовидной (7.5 %). Количество краевых костных разрастаний было единичным (17.5 %) или множественным (3.7 %). Остеофиты имели различную степень минерализации, при этом в ходе эхографии они визуализировались как гиперэхогенные образования, не дающие (в начальной стадии обызвествления) или дающие акустическую тень. Точность диагностики эхографических синдромов представлена в табл. 3.

Информативность эхографии в выявлении основных эхографических ревматологических синдромов

Эхографические синдромы	Информативность УЗИ в выявлении синдрома, % (n=950)		
	Se	Sp	Ac
Изменение хрящевой пластинки	72.5	82.0	77.3
Изменение костной ткани	96.2	84.2	90.2

Выводы

1. В результате анализа динамики ультразвуковой картины при ревматоидном и реактивном артритах, остеоартрозе, подагре, псориатической артропатии и суставном синдроме при системной красной волчанке и системной склеродермии установлена прямая корреляционная зависимость между активностью патологического процесса, длительностью заболевания, его рентгенологической стадией и ультразвуковыми проявлениями.

2. В дебюте заболевания при ревматоидном артрите, СКВ, псориатической артропатии, тяжелом течении реактивного артрита отмечена деструкция гиалиновой ткани. При прогрессировании заболевания выявлена тенденция к распространению эрозий по площади и глубине хрящевой пластинки только при ревматоидном артрите, появление элементов дегенерации ткани на фоне деструкции - при псориатической артропатии. Для системной красной волчанки и системной склеродермии характерна незначительная динамика ультразвуковых проявлений.

3. Эхографическими особенностями подагрического артрита на начальном этапе патологического процесса является отсутствие нарушения структуры хрящевой пластинки. Остеоартроз проявляется постоянно нарастающими дегенеративными процессами в гиалиновой ткани.

4. Поражение костно-хрящевой ткани отмечается при артропатиях в 90,5% случаев. Чувствительность метода ультразвуковой диагностики в целом составила 84,4%, специфичность - 83,1%, точность - 83,8%.

5. Эрозирование суставного хряща можно выявить уже через 2,8 мес с момента возникновения деструктивного артрита, дегенеративные изменения и микрокристаллические включения в толщу хрящевой ткани - через 6,1 мес.

Литература

1. Брюханов А.В., Федоров В.В., Михальков Д.Ф. Магнитно-резонансная томография в диагностике остеоартритов крупных суставов. Сибирский медицинский журнал. 1998; 13(1-2): 28-30 [Bryukhanov A.V., Fedorov V.V., Mikhalkov D.F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteoarthritis of large joints. Siberian medical journal. 1998; 13 (1-2): 28-30. In Russian].

2. Годзенко А.А. Недифференцированные формы спондилоартритов: проблемы диагностики и классификации. Ревматология. 2011; 8 (2): 3-11 [Gudzenko A.A. Undifferentiated forms of spondyloarthritis: problems of diagnostics and classification. Rheumatology. 2011; 8 (2): 3-11. In Russian. ISSN: 2075-11753].

3. Еров Н.К., Майрансаева С.Н. Вопросы диагностики моно- и олигоартритов различной этиологии. Вопросы ревматизма. 2012; 1: 41-44 [Erov N.K., Mayransaeva S.N. Issues of diagnostics of mono- and oligoarthritis of various etiologies. Issues of rheumatism. 2012; 1: 41-44. In Russian].

4. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова Н.В. и соавт. Антицитруллиновые антитела и данные магнитно-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом. Терапевтический архив. 2010; 80 (10): 72-77 [Karateev D.E., Alexandrova E.N., Demidova N.V. et al. Anticitrulline antibodies and the data of magnetic resonance imaging of the wrist joints in patients with early arthritis. Therapeutic archive. 2010; 80 (10): 72-77. In Russian. ISSN: 0040-3660].

5. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. Российские медицинские вестни. 2013; 4: 24-27 [Karateev D.E., Luchikhina E.L. Early diagnosis of rheumatoid arthritis: problems and solutions. Russian medical news. 2013; 4: 24-27. In Russian].

6. Насонов Е.Л. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологию: проблемы и решения. Научно-практическая ревматология. 2008; 2: 4-5 [Nasonov E.L. Introduction of high medical technologies in rheumatology: problems and solutions. Scientific and practical rheumatology. 2008; 2: 4-5. In Russian].

7. Ревматология: научное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 720 с. [Nasonov E.L., Nasonova V.A. Rheumatology: a scientific guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2008. 720p. In Russian].

8. Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. Русский медицинский журнал. 2010; 18 (11): 729-734 [Chichasova N.V., Mendel O.I., Nasonov E.L. Osteoarthritis as a General therapeutic problem. Russian medical journal. 2010; 18 (11): 729-734. In Russian].

9. Hussain S., Sivakumaran P., Gill A., Dhas D., Ciurtin C. Ultrasonography detected subclinical inflammation in patients with hand osteoarthritis and established rheumatoid arthritis: a comparison between two different pathologies using the same ultrasound examination protocol. Musculoskeletal Care. 2018; 16 (1): 16-31. doi: 10.1002/msc.1197.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИИ ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМОМ КРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В.Б. Сергиенко, Ф.Н. Чанахчян*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF ISCHEMIA IN PATIENTS WITH HEMODYNAMICALLY INSIGNIFICANT CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.B. Sergienko, F.N. Chanakhchian*

National medical research center of cardiology, Moscow, Russia

E-mail: florachanakhchyan@gmail.com

Аннотация

Полученные в ходе крупных клинических исследований данные продемонстрировали, что необструктивное поражение коронарных артерий представляет собой отдельную нозологическую форму, при наличии которой риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений столь же существенен, как при обструктивном поражении коронарных артерий. При этом основной из причин развития данной патологии является нарушение кровотока на уровне коронарной микроциркуляции. В связи с ограниченной способностью инвазивной коронарографии визуализировать и оценивать наличие дисфункции сосудов микроциркуляторного коронарного русла в настоящее время большое внимание уделяется неинвазивным диагностическим визуализирующим пособиям, таким как однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография миокарда, с помощью которых возможно решить данную задачу. В данной статье анализируются роль и преимущества указанных неинвазивных диагностических методов исследования в оценке гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, что может быть полезно клиницистам при выборе дальнейшей тактики ведения и лечения у пациентов данной популяции с целью минимизации риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: необструктивное поражение коронарных артерий, позитронно-эмиссионная томография миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, визуализация миокарда, дисфункция микроциркуляторного русла.

Abstract

New data obtained at large clinical trials indicate that non-obstructive coronary artery disease is a clinical entity which has as significant risk of unfavorable adverse cardiac events as the obstructive coronary artery disease. One of the basic mechanisms in developing this pathology is blood flow impairments at the level of coronary microflow. Since coronary angiography has a limited potential to visualize and to assess dysfunctions in cardiac microcirculatory flow, currently more attention is paid to non-invasive diagnostic imaging tools like single photon emission computed tomography and positron emission tomography which can help in these problems. The present article analyzes the role and advantages of the discussed non-invasive imaging techniques in evaluating hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis. Such an approach can help clinicians to minimize risks of complications in cardio-vascular system.

Key words: non-obstructive impairment of coronary arteries, myocardium positron emission tomography, myocardium single photon emission computed tomography, myocardial imaging, microvasculature dysfunction.

Ссылка для цитирования: Сергиенко В.Б., Чанахчян Ф.Н. Роль позитронно-эмиссионной томографии миокарда в диагностике ишемии при гемодинамически незначимом коронарном атеросклерозе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 98-106.

Гемодинамически незначимая обструкция коронарных артерий является распространенной патологией, выявляемой у 40-60% пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС)

и порядка 30% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1-3]. Следует отметить, что само определение гемодинамически незначимой обструкции коронарных артерий по данным разных источников несколько отличается. В целом интактными принято считать коронарные артерии в отсутствие какого-либо стеноза в них (т.е. 0%) или при стенозе менее 20%. Необструктивным считают стеноз коронарных артерий от 20 до 50% от просвета сосуда, а стеноз более 50% принято считать гемодинамически значимым [4].

В повседневной клинической практике симптомным пациентам с гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий зачастую не проводится дальнейшее обследование ввиду их относительно «безобидного» поражения [5]. Как результат при первичной профилактике с использованием различных шкал среди асимптомных лиц возможна недооценка истинного риска сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции, в то время как вторичная профилактика у пациентов с установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы может, наоборот, привести к его переоценке [4].

Этиология клинической картины при необструктивном поражении коронарных артерий гетерогенная, при этом длительное время считалось, что прогноз при данном заболевании является относительно благоприятным. Однако в последнее время данная концепция подверглась сомнению, о чем свидетельствуют результаты ряда клинических исследований [1, 5-6]. Так, J. Jespersen и соавт. было продемонстрировано прогрессирующее увеличение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с неизмененными (интактными) коронарными артериями, гемодинамически незначимой обструкцией коронарных артерий и обструктивным поражением сосудов коронарного русла соответственно [1]. Указанные данные были подтверждены в исследовании Т.М. Maddox и соавт., в котором было продемонстрировано нарастающее увеличение частоты смерти от всех причин и развития инфаркта миокарда (ИМ) при необструктивной и обструктивной болезни коронарных артерий, соответственно, по степени вовлечения в процесс коронарных сосудов в когорте, преимущественно состоявшей из мужчин-ветеранов, направляемых на плановую инвазивную коронарную ангиографию (иКАГ) [7]. Напротив, по данным Шведского регистра коронарографии и ангиопластики (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry - SCAAR) была продемонстрирована низкая частота смерти от всех причин (0.3-0.4%) в течение 2-летнего наблюдения у пациентов с гемодинамически незна-

чимой обструкцией коронарных артерий и стенокардией напряжения, таким образом, был поднят актуальный вопрос о частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при гемодинамически незначимом стенозировании коронарных артерий в отдаленной перспективе [2]. В исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), в которое преимущественно были включены женщины с установленным кардиальным синдромом X, т.е. с наличием клинической картины стенокардии напряжения и гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий, была показана высокая частота смерти от всех причин (18% в течение 10 лет), а также выполнения повторных иКАГ (19%) среди пациенток с необструктивным стенозом коронарных артерий и стабильной стенокардией напряжения [6]. Следует отметить, что в актуальных на сегодняшний день рекомендациях по ХИБС Европейского общества кардиологов термин «кардиальный синдром X» более не применяется при описании клинической картины стенокардии в отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий. Данный подход обусловлен тем, что среди большинства пациентов выявление поражения сосудов микроциркуляторного русла или макроваскулярной дисфункции нередко ограничено [8].

Как известно, дебют ОКС при обструктивной болезни коронарных артерий предполагает высокий риск смертности. Ранее проводимые исследования, посвященные ОКС при необструктивном поражении коронарных артерий, известном как «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» - ИМБОКА, имели некоторые ограничения в виде маленького объема выборки или относительно короткого периода наблюдения в рамках данного исследования [9-11].

Одним из ретроспективных исследований с включением большого количества пациентов (> 7 тыс.) с необструктивным поражением коронарных сосудов в сочетании с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) и клинической картиной стенокардии напряжения, направляемых на иКАГ, стало исследование С.К. Kissel и соавт. Период наблюдения исследования при этом составил порядка 6.5 года. В данном клиническом исследовании проводилось сравнение частоты развития первичной конечной точки (смерть от всех причин) между группами пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий без дебюта ОКС ($n=7478$), с дебютом ОКС ($n=7344$) и обструктивным поражением коронарных артерий ($n=10\,906$) соответственно. Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с гемодинамически незначи-

мыми стенозами коронарного русла (степень стенозирования просвета сосудов до 50%) риск развития первичной конечной точки (смерть от всех причин) был сопоставим с таковым у пациентов с ИБС (ОР 1.08 [0.99-1.29], $p = 0.06$). При этом было продемонстрировано, что предикторами высокого риска смерти от всех причин в данном исследовании являются возраст и наличие минимальных поражений коронарных сосудов. Авторами исследования на основании полученных результатов было сделано заключение, что риск развития НССС у пациентов с незначительными изменениями коронарных сосудов должен быть сопоставим с таковым при обструктивной форме болезни коронарных артерий, что может стать основанием к более агрессивной тактике борьбы с факторами риска развития НССС в вышеуказанной популяции больных. Кроме того, авторы пришли к выводу, что ОКС, развившийся у пациентов в отсутствие значимых коронарных стенозов, на 41% увеличивает риск смерти от всех причин, что также может потребовать более тщательного диагностического обследования, лечения и наблюдения [12].

Общеизвестно, что ангинозный приступ может развиваться при отсутствии значимого поражения эпикардially расположенных коронарных артерий, что также подтверждается в дальнейшем при проведении иКАГ. В течение последних десятилетий множество исследователей изучали патологические аспекты поражения как эпикардially расположенных крупных коронарных артерий, так и микроциркуляции коронарного русла, предполагая дисфункцию коронарных сосудов как возможную причину ишемии миокарда [3, 13-14]. Данное состояние сосудистого русла встречается нередко, и в настоящее время для его обозначения предложен термин «ишемия без обструкции коронарных артерий» (ИБОКА) [15]. Так, среди лиц мужского и женского пола с установленной ИБОКА у 60 % была выявлена дисфункция (как эндотелийзависимая, так и независимая) сосудов микроциркуляторного русла миокарда [8]. Следует отметить, что дисфункция коронарных артерий сопряжена с высокой частотой распространенности факторов риска заболеваний ССС, таких как возраст, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, менопауза, сахарный диабет.

Наличие диффузного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, которое превалирует у пациентов с возможной или установленной ИБС, помимо исходов, обусловленных значимым стенозом эпикардially расположенных коронарных артерий, увеличивает вероятность и выраженность стресс-индуцированной ишемии, в связи с этим таких пациентов относят к группе высокого

риска развития НССС, включая сердечную смерть. Возможно поэтому в большинстве ранее проведенных исследований целью изучения являлись именно эпикардially расположенные крупные коронарные артерии, между тем как на сосудах малого диаметра и, в частности, на микроциркуляторном русле внимание было менее акцентировано.

Традиционно диагностика ИБОКА (ишемия без обструкции коронарных артерий) основывается на оценке резерва коронарного кровотока (РКК) как инвазивными (иКАГ), так неинвазивными (однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОЭКТ, позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография коронарных артерий — КТ-КАГ, гибридные пособия визуализации сердца) методами исследования.

Показатель РКК рассчитывается как отношение коронарного кровотока во время максимальной коронарной вазодилатации к абсолютному кровотоку в состоянии покоя [7, 19]. Оценка РКК способствует более точному определению функциональной значимости пограничных стенозов (при стенозе просвета сосудов 50-70 %). D. Opherk и соавт. впервые описали снижение РКК у пациентов с клинической картиной стенокардии и отсутствием значимого стенозирования коронарных артерий на коронароангиограммах при проведении иКАГ с использованием в качестве диагностического пособия метода вымывания аргона. В дальнейшем вышеуказанные данные нашли подтверждение в ряде клинических исследований с применением различных диагностических методик, включая интракоронарную доплерографию, термодилуцию коронарного синуса, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию [6, 17]. Показатель РКК менее 2 является строгим предиктором высокого риска развития НССС среди пациентов с дисфункцией микроциркуляторного коронарного русла. Следует отметить, что определение данного показателя при выполнении иКАГ сопряжено с риском развития осложнений, особенно при использовании препаратов, вызывающих искусственную гиперемию коронарного русла, что ограничивает широкое внедрение данного метода в повседневную клиническую практику [19-20]. Кроме того, РКК не является специфическим показателем состояния микроциркуляторного русла, поскольку отображает состояние как последнего, так и эпикардially русла, и его значения могут быть искажены при наличии латентного поражения эпикардially расположенных крупных коронарных сосудов [20].

На протяжении последних десятилетий важное значение при выявлении коронарного атеро-

Неинвазивные методы исследования, используемые при выявлении коронарного атеросклероза

НМИ	ПР	Выявляемые характеристики АСБ
КТ	50 мкм	Морфология АСБ; толщина ФП; активность макрофагов (при использовании КВ)
МРТ	10-100 мкм	Морфология, структура АСБ; наличие некроза, оценка стеноза коронарного сосуда, неоангиогенеза, кровоизлияния внутри АСБ; активность макрофагов
УЗИ	50 мкм	Морфология АСБ; толщина КИМ; скоростные параметры кровотока; оценка неоангиогенеза (при использовании КВ)
ПЭТ	1-2 мм	Воспаление АСБ; оценка неоангиогенеза; активность макрофагов
ОЭКТ	0.3-1 мм	Воспаление АСБ; апоптоз, аккумуляция ЛП; ангиогенез; протеолиз; тромбогенность

Сокращения: НМИ — неинвазивный метод исследования; ПР — пространственное разрешение; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ФП — фиброзная покрышка; КИМ — комплекс интима-медиа; ЛП — липопротеиды; АСБ — атеросклеротическая бляшка.

склероза на ранних этапах его развития придает-ся неинвазивным визуализирующим пособиям, с помощью которых зачастую возможны не только визуализация самой атеросклеротической бляшки (АСБ), но и проведение оценки наличия в ней кровоизлияния, активного воспалительного процесса, кальцификации или ремоделирования, что позволяет получить необходимую информацию касательно ее нестабильности. К таковым неинвазивным методам относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковые методы исследования сосудов, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОЭКТ), а также микроволновая радиометрия (табл. 1).

С точки зрения выявления и оценки необструктивного поражения коронарных артерий особый интерес представляют однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда. Так, с помощью ОЭКТ миокарда у пациентов с малоизмененными коронарными артериями и типичными приступами стенокардии напряжения стало возможным определять зоны преходящей «стресс-индуцированной» ишемии миокарда ЛЖ при нагрузочных пробах (фармакологической или физической) при сравнении с таковой в покое. При этом выявляемые зоны преходящей ишемии по данным ОЭКТ у данной популяции могут свидетельствовать о нарушении перфузии миокарда на уровне микроциркуляции и/или эндотелиальной дисфункции коронарных артерий [21].

В.Б. Сергиенко и соавт. оценивали преходящие нарушения перфузии миокарда у пациентов с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий с помощью введения ацетилхолина непосредственно в просвет коронарной артерии

и дальнейшего проведения ОЭКТ миокарда. Авторами данной работы было установлено, что у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла недостаточный РКК, проявляющийся нарушением эндотелийзависимой дилатации коронарных артерий, может стать причиной развития ишемии миокарда [22]. В настоящее время для неинвазивной оценки РКК методом ОЭКТ широко используют сосудорасширяющие лекарственные препараты, такие как дипиридамол, аденозин, натрия аденозинтрифосфат (натрия АТФ), регаденозон и др. При введении сосудорасширяющего агента во время проведения медикаментозной нагрузочной пробы развивается вазодилатация в большинстве сосудистых бассейнов коронарного русла, включая микроциркуляторное русло, таким образом позволяя выявить преходящую ишемию миокарда, обусловленную так называемым синдромом «обкрадывания» [23]. Также было продемонстрировано, что при оценке перфузии миокарда с помощью ряда неинвазивных методов исследования (МРТ, ОЭКТ, ПЭТ) у 25 % пациентов со стенокардией напряжения и отсутствием значимого стенозирования коронарных сосудов на коронароангиограммах при иКАГ отмечается снижение РКК [6, 18, 24].

Таким образом, проведение визуализации перфузии миокарда пациентам с жалобами на боль ангинозного характера может предоставить полезную информацию о наличии у них микроваскулярной дисфункции при выявлении сниженного РКК в отсутствие гемодинамически значимого поражения артерий коронарного русла.

Одним из наиболее современных неинвазивных методов оценки резерва коронарного кровотока, применяемым в клинической практике, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Следует отметить, что ПЭТ присущи неко-

торые технические особенности ОЭКТ. В частности, как при выполнении ОЭКТ с КТ-коррекцией, так при ПЭТ, совмещенной с КТ, применяется коррекция поглощения, что значительно уменьшает частоту ложноположительных результатов, тем самым увеличивается специфичность данного метода исследования. Однако ПЭТ при сравнении с ОЭКТ обладает некоторыми техническими преимуществами (табл. 2). В частности, более высокое пространственное разрешение (~5-7 мм) по сравнению с ОЭКТ (~12-15 мм) позволяет выявить малые дефекты перфузии миокарда, тем самым уменьшая частоту ложноотрицательных результатов. Более того, чувствительность метода ПЭТ еще более возрастает в связи с более быстрой экстракцией радиофармпрепарата (РФП), применяемого при выполнении данного неинвазивного метода исследования, тем самым повышая вероятность определения незначительных изменений перфузии миокарда, которые могут быть не выявлены при выполнении ОЭКТ. Следует также отметить, что более короткий период полураспада различных РФП, применяемых при ПЭТ, сопряжен с более низким уровнем лучевой нагрузки на пациента и позволяет произвести сбор данных как в покое, так и после нагрузочной пробы в рамках одной сессии сканирования. Наконец, временное разрешение в несколько секунд позволяет отслеживать динамический поток РФП между артериальным кровотоком и тканью миокарда, что дает возможность количественно выразить перфузию в $\text{мл}^{-10} \cdot \text{г}^{-10}/\text{ткани}$. Таким образом, ПЭТ не только обеспечивает получение качественных изображений перфузии миокарда, но и предоставляет информацию об абсолютном уровне перфузии и РКК [25].

Указанные данные нашли свое подтверждение также в работах Н.А. Мауала и соавт., которые с помощью ПЭТ/КТ оценивали РКК у пациентов с неструктурным поражением коронарного русла по данным иКАГ, поступивших в стационар с клини-

ческой картиной ангинозного приступа, сопровождающегося изменениями конечной части желудочкового комплекса ишемического характера при регистрации ЭКГ. По итогам проведенного исследования было продемонстрировано, что у 58 % пациентов ($n=7$) с помощью ПЭТ/КТ было выявлено нарушение РКК, а у оставшихся 42 % ($n=5$) показатель РКК был в пределах нормы. На основании полученных данных авторы заключили, что концепция оценки РКК методом ПЭТ/КТ дает основание для диагностики необструктивного поражения коронарного русла у пациентов с клинической картиной стенокардии напряжения при гемодинамически незначимом стенозировании коронарных артерий по результатам иКАГ [26].

В другом исследовании 1470 пациентам (405 мужчин и 813 женщин) с подозрением на ИБС была выполнена ПЭТ миокарда по протоколу «нагрузка-покой» на предмет наличия поражения микроциркуляторного русла с использованием показателя РКК (пороговое значение <2). Пациентов наблюдали в течение 1.3 года. Результаты проведенного исследования показали, что НССС чаще и раньше развивались среди пациентов с диагностированной дисфункцией микроциркуляции коронарного русла, чем без нее, — 6.9 % против 3.2 % среди мужчин, ($p=0.047$) и 5.0 % против 1.6 % среди женщин ($p=0.002$) соответственно. При этом РКК, определяемый методом ПЭТ миокарда, являлся строгим прогностическим фактором риска развития НССС (ОР 0.80 [95 % ДИ, 0.75-0.86], $p<0.0001$) [27].

Общеизвестно, что развитие осложнений ОКС, таких как острый инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, в первую очередь обусловлено в большей степени опасностью трансформации стабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в нестабильную, нежели степенью обструкции коронарных артерий [28]. Следовательно, своевременное выявление атеросклеротического поражения коронарного русла и определение наличия потен-

Таблица 2

Основные технические характеристики ОЭКТ и ПЭТ

Неинвазивный метод	ОЭКТ	ПЭТ
Распространенность в клинической практике	Широкая	Ограничена
КТ-коррекция	Менее точная	Точная
Пространственное разрешение	12-15 мм	5-7 мм
Протокол	1- или 2-дневный	< 1 ч
Лучевая нагрузка на пациента	~ 10 мЗв	< 10 мЗв
Томограммы	Качественные	Количественные
Совмещение с КТ	Имеется	Имеется

Сокращения: ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, КТ — компьютерная томография, мЗв — миллизиверт.

циально нестабильной АСБ с признаками воспаления и изъязвления позволят минимизировать частоту развития НССС [29].

В отношении выявления и оценки воспалительных изменений при проведении ПЭТ/КТ миокарда используют ряд РФП, среди которых особого внимания заслуживают меченная ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний, ^{82}Rb -рубидий и пр. Двумя основными РФП, позволяющими проводить оценку выраженности воспалительного процесса и нестабильности АСБ, являются ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) и ^{18}F -фторид натрия. При использовании в качестве РФП ^{18}F -ФДГ последняя проникает в кардиомиоциты с помощью переносчика глюкозы и подвергается фосфорилированию гексокиназой с образованием ФДГ-6-фосфата, который захватывается тканью с высокой метаболической активностью. Таким образом, ^{18}F -ФДГ применяется для определения очагов воспаления, инфекционного процесса или малигнизации в тканях, органах, сосудах [30]. Практически аналогичный механизм при использовании ^{18}F -ФДГ лежит в основе определения стимуляции метаболически активных макрофагов в АСБ, так как аккумуляция и активация последних в АСБ, что приводит к выработке протеаз, уменьшению количества коллагена в фиброзной покрышке АСБ и увеличению риска ее разрыва [31–33]. Применение другого РФП — ^{18}F -фторида натрия основано на оценке выраженности кальциноза сосудов и наличия нестабильности АСБ. В данном случае механизм определения нестабильности АСБ основывается на повышенной остеогенной активности на ранних стадиях атеросклероза и воспалительного процесса. Образующийся при этом микрокальциноз содержит включения гидроксиапатита во внеклеточном матриксе эндотелия сосудов и приводит к нарушению целостности фиброзной покрышки АСБ. РФП, меченный ^{18}F -фторидом натрия, имитирует гидроксильные ионы, включенные в кристаллы гидроксиапатита во внеклеточном матриксе эндотелия сосудов. Вышеописанный процесс еще более прогрессирует при достижении критической массы кристаллов гидроксиапатита, тем самым приводит к разрыву АСБ, визуализирующейся при ПЭТ/КТ [34].

Основной задачей, стоящей перед специалистами при выполнении ПЭТ/КТ, является так называемое смещение при коррекции ослабления. Данная проблема связана с разницей во времени при поглощении: проведение ПЭТ требует свободного дыхательного акта в течение нескольких дыхательных циклов со стороны пациента, между тем как совмещенная с ней КТ — кратковременную задержку дыхания на несколько секунд. С данной целью в клинической практике производится совме-

щение полученных данных в ручном режиме. Согласно результатам ряда исследований, частота некорректного совмещения достаточно высокая, достигает 40 % случаев, что приводит к клинически значимым артефактам в ходе исследования [35]. Следовательно, разработка соответствующих руководств по совмещению полученных при ПЭТ/КТ данных, а также внедрение автоматизированной формы совмещения могут быть полезными в решении данной проблемы.

Количество исследований, в которых проводилось прямое сравнение диагностической точности вышеописанных двух неинвазивных методов исследования перфузии миокарда (ОЭКТ и ПЭТ) в диагностике ИБС, ограничено, тем не менее в имеющихся работах продемонстрирована более высокая точность ПЭТ по сравнению с ОЭКТ. Объединенный анализ 3 исследований, в которых проводилось сравнение ОЭКТ с применением ^{201}Tl -хлорида, и ПЭТ с применением ^{13}N -аммония или ^{82}Rb -рубидия, были продемонстрированы высокая чувствительность (81 % против 91 % соответственно) и специфичность (85 % против 93 % соответственно) в пользу ПЭТ [36]. В исследовании Т.М. Bateman и соавт., включавшем 112 пациентов, специфичность ПЭТ при установлении ИБС составила 93% по сравнению с ОЭКТ с применением в качестве РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби) — 73 %, тогда как чувствительность ПЭТ была незначительно выше, чем ОЭКТ (87 % против 82 % соответственно) [37]. У пациентов с ИБС с так называемой сбалансированной ишемией при многососудистом тяжелом поражении коронарных артерий метод ОЭКТ имеет невысокую диагностическую точность. Последнее обусловлено диффузным снижением кровотока в бассейнах всех основных коронарных сосудов и, следовательно, гомогенным распределением РФП по всему миокарду без отчетливых локальных очагов снижения перфузии миокарда [38]. Количественный анализ методом ПЭТ в данной популяции позволяет визуализировать диффузное снижение РКК и установить диагноз, несмотря на отсутствие значимых очаговых дефектов перфузии [39]. Так, в исследовании F. Nuafil и соавт. с вовлечением 292 пациентов была выявлена более высокая диагностическая точность ПЭТ с использованием в качестве РФП ^{82}Rb -рубидия по сравнению с ОЭКТ при определении трехсосудистого поражения артерий коронарного русла [40].

Высокая диагностическая точность ПЭТ/КТ была продемонстрирована также у пациентов с вазоспастической стенокардией (синоним - вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала). В работе К. Ohyama и соавт. было высказано предположение о том, что спастическая реакция коро-

нарных артерий у пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных сосудов может быть обусловлена периваскулярным воспалением. При выполнении таким пациентам ПЭТ/КТ с использованием РФП, меченного ^{18}F -ФДГ, авторами было выявлено повышенное накопление РФП в периваскулярном пространстве артерий по сравнению с таковым у пациентов без наличия вазоспастической стенокардии. Авторы работы заключили, что спазм коронарных артерий может быть обусловлен воспалением адвентиции сосудов. Следовательно, применение в качестве метода неинвазивной визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть полезным в оценке активности воспалительного процесса [41].

В настоящее время активно разрабатываются новые РФП в качестве чувствительных маркеров воспаления сосудистой стенки. К таковым относится РФП ^{18}F -Flurpiridaz (^{18}F -BMS747158-02), ингибитор митохондриального комплекса-1. Два исследования третьей фазы по изучению эффективности и безопасности данного РФП уже завершены. Данный РФП обладает более длительным периодом полувыведения, что может положительно повлиять на качество получаемых при сканировании изображений. При этом скорость первого прохождения через ткань миокарда достаточно высокая и не зависит от скорости кровотока, что является значимым параметром при изучении миокардиального кровотока при нагрузке. Кроме того, более быстрое вымывание РФП облегчает определение даже минимальных дефектов перфузии миокарда. ^{18}F -Flurpiridaz продемонстрировал более высокую диагностическую точность оценки перфузии миокарда при многососудистом поражении коронарного русла по сравнению с применяемыми при ОЭКТ РФП ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин и ^{201}Tl -таллий) во второй фазе клинических исследований. В настоящее время проводится клиническое исследование третьей фазы, завершение которого запланировано на 2020 г. (ссылка: ClinicalTrials.govIdentifier: NCT03354273) [42].

Кроме того, в настоящее время изучается роль нескольких РФП в способности визуализации АСБ, применяемых ранее в области онкологии. У данных РФП отсутствует поглощение со стороны миокардиальной ткани, следовательно, они могут иметь более высокую специфичность в идентификации воспаления и визуализации коронарных сосудов по сравнению с ^{18}F -ФДГ. К таковым РФП относятся: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -фторметилхолин (^{18}F -FMCH), ^{11}C -РК11195 и ^{11}C -холин. В связи с очень коротким периодом полураспада ^{11}C (20 мин) РФП на его основе (^{11}C -РК11195 и ^{11}C -холин) требуют наличия циклотрона непосредственно в отде-

лении, в то время как для РФП на основе ^{18}F и ^{68}Ga таковой необходимости нет.

РФП ^{68}Ga -DOTATATE (^{68}Ga -[1,4,7,10-тетраазаацетатододекан- $\text{N},\text{N}',\text{N}'',\text{N}'''$ -тетраацетатная кислота]-d-фел, тир3-октреотат) обладает высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторам 2-го типа, расположенным на поверхности макрофагов, в частности, провоспалительных макрофагов M1 типа. Доклинические исследования продемонстрировали, что субстрат октреотид (DOTATATE) может быть более чувствительным маркером при определении макрофагальной активности в АСБ по сравнению с ^{18}F -ФДГ, что также обусловлено меньшим накоплением РФП в миокардиальной ткани. Недавнее проспективное исследование «VISION» (Vascular Inflammation imaging using Somatostatin receptor positron emission tomography) показало, что повышенное накопление РФП ^{68}Ga -DOTATATE в пораженных коронарных артериях, а также в АСБ сонных артерий в корреляции с данными КТ может выступать прогностическим маркером нестабильности АСБ [47].

Сосудистый захват ^{18}F -фторметилхолина (^{18}F -FMCH) был продемонстрирован впервые в ретроспективном исследовании пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы ($n=5$). В данном исследовании была показана положительная корреляция между активностью захвата РФП и наличием поражения сосудистой стенки [44]. При ретроспективном анализе у 93 пожилых мужчин (возраст 60–80 лет) со злокачественным новообразованием предстательной железы у 95 % было выявлено значимое повышение сосудистого накопления ^{11}C -холина [45]. В настоящее время проводится проспективное исследование третьей фазы «PARISK» (Molecular Imaging of Plaque Vulnerability Using ^{18}F -choline PET-MRI in Carotid Artery Atherosclerosis Patients), в котором изучается роль ПЭТ/МРТ с применением ^{18}F -фторметилхолина у пациентов с наличием атеросклеротического поражения сонных артерий. Завершение исследования запланировано на март 2020 г. [46].

Таким образом, многочисленными исследованиями была продемонстрирована высокая информативность гибридного неинвазивного метода исследования сердца — ПЭТ/КТ в диагностике и оценке выраженности атеросклеротического поражения сосудов коронарного русла. Данный метод позволяет неинвазивно оценить РКК — интегральный показатель, объединяющий в себе состояние гемодинамики как на уровне крупных эпикардиально расположенных коронарных артерий, так и на уровне микроциркуляции коронарного русла, тем самым с высокой диагностической точ-

ностью установить у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий и клиникой стенокардии напряжения наличие микроваскулярной дисфункции независимо от этиологии заболевания. Более того, применение данного неинвазивного диагностического метода обследования может помочь в идентификации другого вида стенокардии, так называемой вазоспастической или вариантной, с учетом активности протекающего воспалительного процесса в коронарных сосудах, присущего данному виду патологии. Гибридные визуализирующие пособия, совмещающие в себе ПЭТ и МРТ, позволяют не только снизить лучевую нагрузку по сравнению с ПЭТ/КТ, но также получить исчерпывающую информацию о характеристиках АСБ (кровоизлияние, неоангиогенез, воспаление, ремоделирование), перфузии и сократительной функции миокарда, а также о наличии рубцовой ткани при перенесенном ранее ИМ.

Литература

- Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K. et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012; 33(6): 734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehs331.
- Johnston N., Schenck-Gustafsson K., Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J.* 2011; 32(11): 1331–1336. doi: 10.1093/eurheartj/ehs009.
- Rahman H., Ryan M., Lumley M., Modi B., McConkey H., Ellis H. et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With Myocardial Ischemia and Abnormal Coronary Perfusion During Exercise. *Circulation.* 2019; 140: 1805–1816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041595.
- Herscovici R., Sedlak T., Wei J., Pepine C.J., Handberg E., Bairey Merz C.N. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Diseases (INOCA): What is the Risk? *JAMA.* 2018; 7: e008868. doi: 10.1161/JAMA.118.008868.
- Pepine C.J., Ferdinand K.C., Shaw L.J., Light-McGroary K.A., Shah R.U., Gulati M. et al. Committee ACiW: emergence of nonobstructive coronary artery disease: a Woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(17): 1918–1933. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.876.
- Sharaf B., Wood T., Shaw L., Johnson B.D., Kelsey S., Anderson R.D. et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's ischemia syndrome evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J.* 2013; 166(1): 134–141. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
- Maddox T.M., Stanislawski M.A., Grunwald G.K., Bradley S.M., Ho P.M., Tsai T.T. et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014; 312(17): 1754–1763. doi: 10.1001/jama.2014.14681.
- Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1445–1453. doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10): 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., Niessner A., Rosano G., Caforio A.L. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143–153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
- Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., Neelon B.H., Roe M.T., Gibler W.B. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009; 158(4): 688–694. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Kissel C.K., Chen G., Southern D.A., Galbraith P.D., Anderson T.J., APPROACH investigators. Impact of clinical presentation and presence of coronary sclerosis on long-term outcome of patients with non-obstructive coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 173. doi:10.1186/s12872-018-0908-z.
- Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1): 48–62. doi: 10.1038/nrcardio.2014.160.
- Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293(4): 477–84. doi: 10.1001/jama.293.4.477.
- Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Walsh M.N., Fleg J.L. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation.* 2017; 135(11): 1075–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
- Opherk D., Mall G., Zebe H., Schwarz F., Weihe E., Manthey J. et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation.* 1984; 69: 1–7. doi: 10.1161/01.cir.69.1.1.
- Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichek N. et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J.* 2001; 141: 735–741. doi: 10.1067/mhj.2001.114198.
- Doyle M., Fuisz A., Kortright E., Biederman R.W., Walsh E.G., Martin E.T. et al. The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003; 5: 475–485. doi: 10.1081/jcmr-120022263.
- Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г. Инвазивные методы определения функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени выраженности. *Кардиологический вестник.* 2016; 2: 80–90. [Darenskiy D.I., Zharova E.A., Matchin Yu.G. Assessment of functional significance of intermediate coronary stenoses by invasive methods. *Kardiologicheskii Vestnik.* 2016; 2: 80–90. In Russian].
- Fearon W., De Bruyne B. The Shifting Sands of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation.* 2019; 140: 1817–1819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043952.
- Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза. *Кардиология.* 2007; 10: 37–44. [Belenkov Yu.N., Sergienko V.B. The role of noninvasive methods of investigation in diagnosis of atherosclerosis. *Kardiologia.* 2007; 10: 37–44. In Russian].
- Карпов Ю.А., Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Левцкий И.В., Першуков И.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология.* 1999; 1: 25–30. [Kaprov Yu.A., Sergienko V.B., Samoilenko L.E., Samko A.N., Levtskiy I.V., Pershukov I.V. et al. The role of endothelial dysfunction in development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease and unchanged or

minimally changed coronary arteries. *Kardiologia*. 1999; 1: 25–30. In Russian].

23. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. *Кардиология*. 2014; 7: 4–8. [Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B. et al. Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc -MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina. *Kardiologia*. 2014; 7: 4–8. In Russian].

24. Samoylenko L.E., Sergienko V.B., Karpov Y.A., Sayutina E.V., Soboleva G.N., Samko A. et al. ^{99m}Tc -MIBI myocardial perfusion imaging: Non-invasive detection of endothelial dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 1997; 4: 10.1016/S1071-3581(97)91129-6. abstr.

25. Knaapen P., de Haan S., Hoekstra O.S., Halbmeyer R., Appelman Y.E., Groothuis J.G. et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2010; 18 (2): 90–98. doi: 10.1007/bf03091744.

26. Mayala H.A., Bakari K.H., Mghanga F.P., Zhao Hui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2018; 11: 566. doi: 10.1186/s13104-018-3667-0.

27. Murthy V., Naya M., Taqueti V., Foster C.R., Gaber M., Hainer J. et al. Effects of Sex on Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation*. 2014; 129: 2518–2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.

28. Goel S., Miller A., Agarwal C., Zakin E., Acholonu M., Gidwani U. et al. Imaging Modalities to Identify Inflammation in an Atherosclerotic Plaque. *Radiol. Res. Pract.* 2015; 2015: 410967. doi: 10.1155/2015/410967.

29. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2004–2013. doi: 10.1056/NEJMr1216063.

30. Kouijzer I.J., Vos F.J., Janssen M.J., van Dijk A.P., Oyen W.J., Bleeker-Rovers C.P. The value of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 (7): 1102–7. doi: 10.1007/s00259-013-2376-0.

31. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L., Cury R.C., Hoffmann U., Vermylen D.A. et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3 (4): 388–97. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.004.

32. Shah P.K., Falk E., Badimon J.J., Fernandez-Ortiz A., Mailhac A., Villareal-Levy G. et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995; 92 (6): 1565–9.

33. Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 4: 5–13. [Sergienko V.B. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016; 4: 5–13. In Russian].

34. Oshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C., Shah A.S., Calvert P.A., Craighead F.H. et al. ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic

plaques: A prospective clinical trial. *Lancet*. 2014; 383: 705–713. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61754-7.

35. Gould K.L., Pan T., Loghin C., Johnson N.P., Guha A., Sdringola S. Frequent diagnostic errors in cardiac PET/CT due to misregistration of CT attenuation and emission PET images: a definitive analysis of causes, consequences, and corrections. *J Nucl Med*. 2007; 48 (7): 1112–21. doi: 10.2967/jnumed.107.039792

36. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2005; 35: 17–36. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2004.09.002.

37. Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., Friedman J.D., Case J.A., Bryngelson J.R. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006; 13: 24–33. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.12.004.

38. Aernoudse W.H., Botman K.J., Pijls N.H. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003; 5: 67–71. <https://doi.org/10.1080/14628840310003244>.

39. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 440–9. doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.04.005.

40. Hyafil F., Chequer R., Sorbets E., Ducrocq G., Abtan J., Rouzet F. et al. Higher diagnostic performances of ^{82}Rb -PET in comparison to SPECT myocardial perfusion scintigraphy for the detection of patients with three-vessel coronary artery disease. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2018; 10 (1): 55–56. doi: 10.1016/j.acvdsp.2017.11.318.

41. Ohyama K., Matsumoto Y., Takanami K., Ota H., Nishimiya K., Sugisawa J. et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *JACC*. 2018; 71 (4): 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.046>.

42. Hirano M., Werner R.A., Higuchi T. A New Era of Myocardial Perfusion Imaging: ^{18}F PET Tracer. *Ann Nucl Cardiol* 2018; 4 (1): 000–000. doi: 10.17996/anc.18-00056.

43. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Figg N.L., Shah A.V. et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET Compared to [^{18}F] FDG PET Imaging. *JACC*. 2017; 69 (14): 1774–1791. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.

44. Bucerius J., Schmaljohann J., Böhm I., Palmedo H., Guhlke S., Tiemann K. et al. Feasibility of ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans—first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35 (4): 815–20. doi: 10.1007/s00259-007-0685-x.

45. Kato K., Schober O., Ikeda M., Schäfers M., Ishigaki T., Kies P. et al. Evaluation and comparison of ^{11}C -choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (10): 1622–8. doi: 10.1007/s00259-009-1152-7.

46. US National Library of Medicine. [Internet]. 2019. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899014>.

К ВОПРОСУ О СТАНДАРТАХ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.Н. Пронин*, Н.Е. Захарова, А.И. Баталов, Е.И. Шульц,
А.Н. Тюрина, А.А. Баев, Л.М. Фадеева, Н.Б. Вихрова, Е.В. Хохлова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

DIAGNOSTIC STANDARDS IN DIAGNOSTICS OF BRAIN DISORDERS

I.N. Pronin*, N.E. Zakharova., A.I. Batalov, E.I. Schults,
A.N. Tyurina, A.A. Baev, L.M. Fadeeva, N.B. Vikhrova, E.V. Khokhlova
N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

E-mail: pronin@nsi.ru

Аннотация

В диагностике заболеваний головного мозга в последние 10-15 лет достигнут существенный прогресс, обусловленный, с одной стороны, совершенствованием уже хорошо зарекомендовавших себя методов нейровизуализации - компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а с другой – более широким использованием методик, которые раньше рассматривались как уникальные и труднодоступные, например ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ технологии. Без сомнения, МРТ следует отнести к наиболее быстро развивающимся методам: за последние несколько лет появился целый ряд новых импульсных последовательностей и режимов сканирования, которые позволили по-новому «взглянуть» на уже, казалось бы, понятные явления и выявлять поражения мозга, не определяемые ранее. Вместе с этим обилие программных пакетов и подходов к диагностике поражений головного мозга делает диагностический процесс мало управляемым и недостаточно унифицированным, что в свою очередь накладывает отпечаток на качество и точность диагностики, приводит к необходимости повторения дорогостоящих методов, что может затянуть постановку точного диагноза и привести к несвоевременности начала лечебного процесса. Все это требует приведения диагностического процесса к определенным стандартам, унификации протоколов сканирования в зависимости от локализации и типа патологии, создания условий для преемственности нейровизуализационной диагностики по качеству и полноте исследования поражений головного мозга между различными диагностическими центрами.

В данной статье мы используем собственный многолетний диагностический опыт, а также опираемся на данные мировой литературы, международные рекомендации по обследованию пациентов с разной патологией ЦНС, основанные на принципах доказательной медицины.

Целью этого обзора является демонстрация возможностей современных методов и подходов в нейровизуализации опухолей мозга у взрослых пациентов в нейрохирургической клинике.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация, ПЭТ-КТ с аминокислотами.

Abstract

In the last 10-15 years, diagnostics of brain diseases has changed significantly: on the one hand, due to the modernization of already well-established neuroimaging techniques, such as computerized and magnetic resonance tomography, and on the other hand, due to more expended applications of PET-CT or PET-MRI technologies which earlier were regarded as unique and not easily available. Undoubtedly, MRI is the most rapidly developing technique. Over the past few years, a number of new pulse sequences and scanning protocols appeared with a new "look" at the phenomena which previously seemed quite clear as well as with a potential to detect brain lesions which could not be detected earlier. At the same time, the abundance of software packages and approaches to the diagnostics of brain lesions makes the diagnostic process poorly managed and not sufficiently unified what, in turn, affects the quality and accuracy of diagnostics, leads to the necessity to repeat expensive diagnostic procedures and thus, delays correct diagnostics and onset of correct curative process. All this encourage specialists to bring the diagnostic process to certain standards, to unify scanning protocols depending on the location and type of pathology, to create conditions for continuity of neuroimaging diagnostics in different diagnostic centers for better quality and completeness.

In the given work, the authors present their own clinical experience, world scientific data and international recommendations for imaging of various CNS pathologies based on principles of evidence-based medicine.

The purpose of this review is to demonstrate potentials of modern techniques in neuroimaging of brain tumors in adult patients in a neurosurgical clinic.

Key words: brain tumors, magnetic resonance imaging, neuroimaging, PET-CT with amino acids.

Ссылка для цитирования: Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Шульц Е.И., Тюрина А.Н., Баев А.А., Фадеева Л.М., Вихрова Н.Б., Хохлова Е.В. К вопросу о стандартах диагностики поражений головного мозга. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 107-118.

Методы визуализация играют важнейшую роль в исследованиях пациентов с различными объемами поражениями центральной нервной системы, при этом решается целый ряд как диагностических, так и фундаментальных задач — от определения точной топической локализации поражения до неинвазивной оценки присущих только этому заболеванию структурных и функциональных черт и особенностей, тем самым создаются определенные условия для проведения планирования персонализированного лечения и выработки индивидуального прогноза с учетом современных клинических рекомендаций.

Главными диагностическими методами оценки поражений головного мозга на сегодняшний день являются рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также переживающая определенный «ренессанс» позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ или даже с МРТ. Все эти диагностические технологии позволяют оценивать различные аспекты как структурной, так и функциональной организации мозга человека и, конечно же, патологические изменения, неинвазивно исследовать микроструктурные, сосудистые, метаболические, функциональные особенности опухолей мозга [1,2].

Вместе с тем применяемые сегодня в клинической практике разнообразные модели МР-томографов с различной напряженностью магнитного поля с использованием различных пара-

метров сканирования создают условия для получения изображений с разными характеристиками и свойствами, по-разному чувствительные к тем или иным физическим свойствам, например к степени выраженности накопления контрастного препарата в патологической ткани. Это может напрямую влиять как на качество самого диагностического исследования, так и на конечный результат при постановке заключительного диагноза, а также создавать определенные сложности при проведении сравнительных оценок между томограммами, выполненными в разное время и на разных по характеристикам диагностических приборах. Стандартизация и унификация протоколов сканирования, что в большей мере касается МР-томографии, — единственный путь устранения существующих недостатков [3,4].

Наш многолетний клинический опыт, а также данные литературы и основные международные рекомендации по диагностике заболеваний ЦНС стали основой для представленной работы [1-5].

По общему мнению, структурная высокоразрешающая МРТ является главной диагностической технологией в исследовании головного и спинного мозга в неврологической и нейрохирургической практике. В табл. 1 представлен стандартный МРТ протокол, который рассчитан на аппарат 1,5 Тл и который мы применяем в нашей рутинной практике в диагностике поражений головного мозга при подозрении на онкологическое заболевание. Следует

Таблица 1

Стандартный диагностический МР-протокол при подозрении на нейроонкологию, МРТ 1,5 Тесла

Последовательности	Параметры	Длительность
Аксиальные T2 FSE (TSE)	Толщина среза ≤ 5 мм TR 3000 – 5000 мс, TE ≥ 80 мс	2 – 3,5 мин
Аксиальные T2-FLAIR	Толщина среза ≤ 5 мм TR 8000–12000 мс TE 95–130 мс, TI 2200 – 2850 мс	3– 3,5 мин
Аксиальные T1 FSE (TSE)	Толщина среза ≤ 5 мм TR 400–650 мс, TE 10–20 мс	2,5– 3 мин
3D T1 (SPGR, SPGR-BRAVO, MP-RAGE и т.д. в зависимости от производителя)	В зависимости от рекомендаций производителя, TR 8 – 10 мс, TE – 3–5 мс Толщина среза 1 мм. Сагиттальные или аксиальные с последующим реформированием	3,5 мин
Аксиальные ДВИ	Толщина среза 5 мм b-фактор – 1000	1 мин
Внутривенное введение контрастного препарата	0,1 мл или 0,2 мл на 1 кг массы тела пациента в зависимости от типа контрастного препарата	
Аксиальные, сагиттальные, коронарные T1 FSE (TSE) сразу после контрастного усиления	Толщина среза ≤ 5 мм Импульсные параметры те же	8–10 мин (в 3 проекциях)
3D T1 (SPGR, SPGR-BRAVO, IR-GRE, MP-RAGE и др. в зависимости от производителя)	Параметры в зависимости от рекомендаций производителя Толщина среза 1 мм. Сагиттальные или аксиальные с последующей реформацией	3,5 мин
Время сканирования		До 30 мин

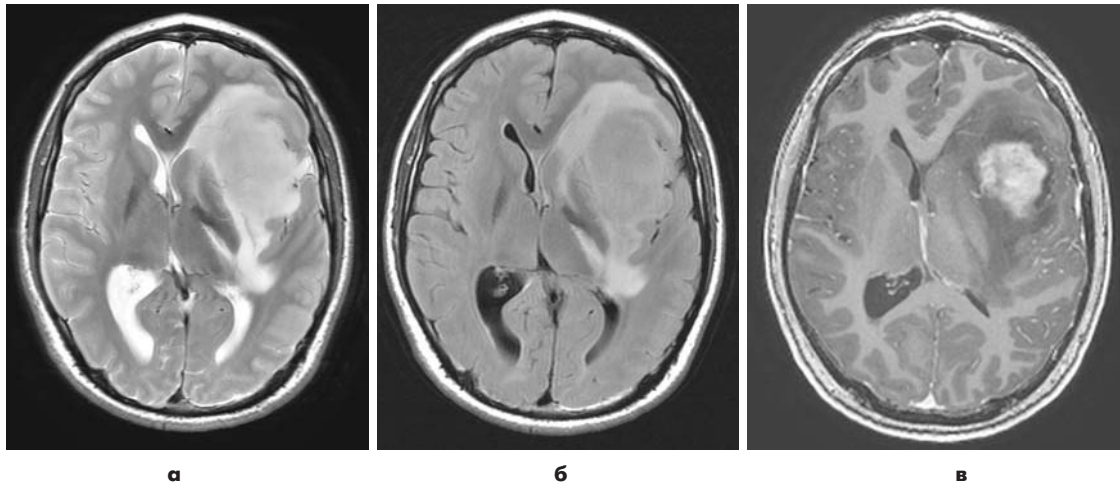


Рис. 1. Инфильтративно-растущая глиома с выраженным перифокальным отеком. На аксиальных МРТ изображениях в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б) определяется обширная зона патологического повышения МР-сигнала в левой лобно-височной области. В режиме T2-FLAIR (б) вокруг инфильтративной части внутримозговой опухоли визуализируется область гиперинтенсивного сигнала, соответствующая зоне перифокального отека (отек-инфильтрация). В режиме T1 после внутривенного контрастного усиления (в) выявляется участок патологического накопления контрастного препарата.

отметить, что это стандартные импульсные последовательности, имеющиеся в оснащении всех более или менее современных МР-сканеров, и в целом этот протокол с небольшими изменениями может быть применим для МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тл.

Согласно актуальным рекомендациям по стандартизации МРТ-исследований в нейроонкологии, диагностическое исследование должно состоять из двух составных частей: исследование до внутривенного контрастного усиления, в которое следует включать аксиальные T2- и T2-FLAIR - взвешенные изображения, аксиальные T1-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения, 3-мерный T1- взвешенный режим с изотропным вокселем, а также исследование после контрастирования, в котором применяется два протокола — T1-взвешенные изображения в режиме спиновое эхо (или быстрое спиновое эхо) с толщиной среза 5 мм и менее, выполняемые в трех ортогональных проекциях и дополнительно 3-мерный T1-режим сканирования в сагиттальной или аксиальной проекции с использованием импульсных последовательностей на основе градиентного эха с изотропным по трем осям вокселем (3D T1 режим). МР-томография на аппаратах 1,5 Тл и выше считается «золотым» стандартом исследования в нейроонкологии [4].

Основой успешного МР-исследования является правильный (или «стандартизованный» независимо от патологии) выбор наклона плоскости томографического среза, которую следует ориентировать по нижним контурам колена и валика мозолистого тела на сагиттальном локализере или лучше всего на сагиттальном T1-взвешенном изображении, выполненном с использованием коротких (скоростных)

режимов сканирования. Это не приводит к увеличению общего времени сканирования, но позволяет получить достаточное по качеству анатомическое сагиттальное изображение, где указанные ориентиры хорошо определяются. К основным задачам МРТ-исследований следует отнести следующие:

- выявление объемного образования, например опухоли;
- проведение дифференциальной диагностики (возможно, речь идет не об опухоли);
- проведение оценки и характеристика основных особенностей локализации, распространенности, строения, воздействия на окружающие мозговые структуры;
- выявление особенностей контрастного усиления внутри опухолевой ткани;
- определение взаимоотношения с магистральными сосудами и костными структурами черепа;
- оценка наличия и выраженности перифокального отека мозга и многие другие [6].

Эти задачи в основном решаются уже при анализе рутинных МРТ-изображений, взвешенных по основным временным показателям: по времени релаксации T2 и T1, а также на основе импульсной последовательности T2-FLAIR. Как сказано выше, внутривенное контрастное усиление является неотъемлемой частью диагностического нейроонкологического протокола, позволяет по характеристикам контрастирования или даже по его отсутствию делать предположения о гистологической структуре новообразования, а в некоторой мере и о степени его злокачественности [1,2].

Однако не только контрастное усиление опухоли может свидетельствовать о гистологических особенностях поражения мозга. Так, например, на основе анализа наличия и выраженности перифо-

кального отека вокруг инфильтративных опухолей мозга (чаще всего это глиомы) можно судить об инвазивной способности новообразования. Оказалось, что зона перифокального отека, который чаще всего рассматривается как вазогенный, представляет собой некую переходную структуру между реальной тканью опухоли и мозговым веществом. В этой зоне, как правило, в различной пропорции, в зависимости от удаленности от края глиомы, параллельно сосуществуют опухолевые клетки и нормальные (но отечные) мозговые структуры. По настоящему отграничить «чистый» вазогенный отек от инфильтративной части глиомы по результатам рутинных МРТ не представляется возможным [7]. Поэтому эту зону в нейрорадиологической литературе принято обозначать как область отека-инфильтрации [8] (рис.1).

Вазогенный отек — часто сопутствующее явление при интракраниальных метастазах (рис.2), крупных или гигантских внемозговых объемных но-

вообразованиях, например при атипических и анапластических менингиомах.

Большое значение в интерпретации полученных при МРТ данных имеет качество и разрешающая способность оборудования. При обнаружении, например, симптома «ликворной щели» объемное новообразование определяется как внемозговое. Чаще всего это такие опухоли, как менингиомы, невриномы, некоторые опухоли основания черепа (рис.3) [9].

T1-взвешенные МР-изображения, которые мы рассматриваем как «анатомические», позволяют определять не только особенности нормальной или патологической анатомии мозговых структур, но и патологические ткани — гематомы, скопления жира, отложения меланина или холестерина. Для последних (с учетом, конечно, временных особенностей лизиса острой крови) характерно выраженное повышение МР-сигнала на доконтрастных изображениях. При обнаружении такого

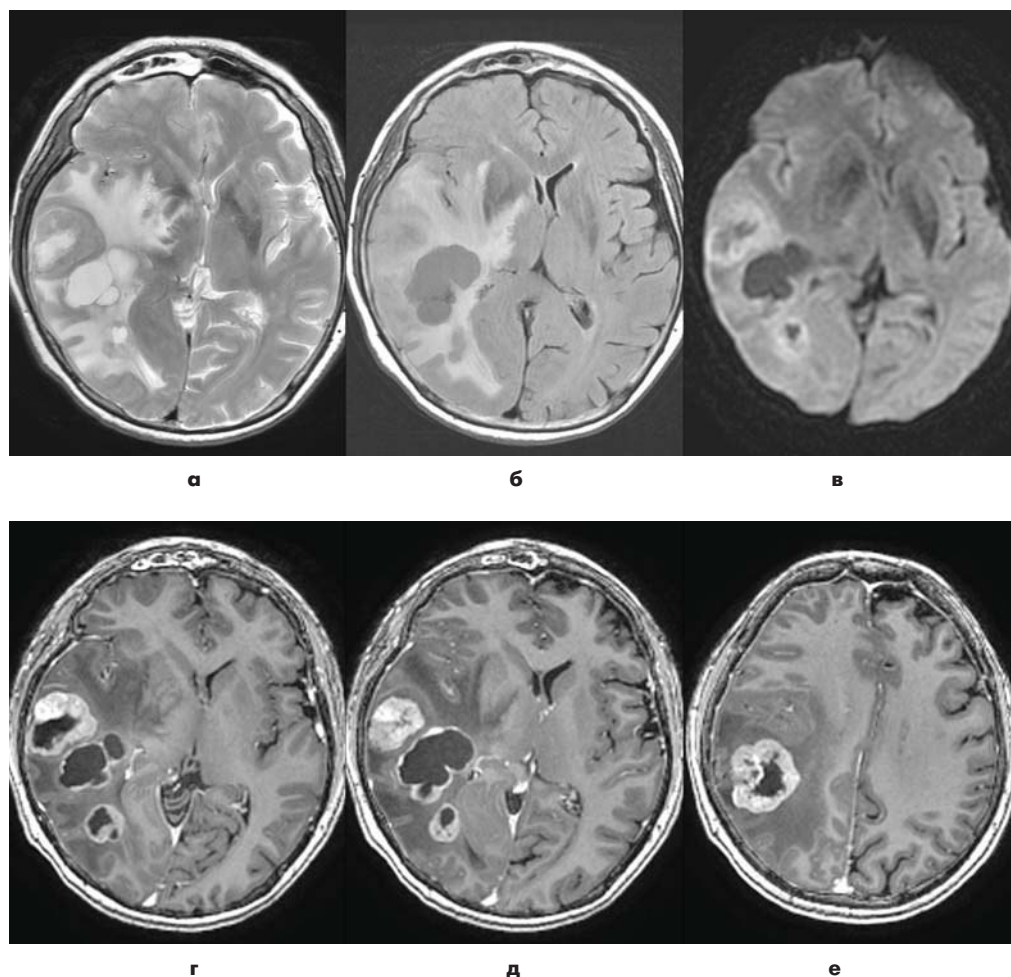


Рис. 2. Интракраниальное метастазирование рака яичников. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T2-FLAIR(б) и ДВИ (в) в правой височно-теменной области визуализируется обширная область патологического изменения МР-сигнала с признаками выраженного перифокального отека (гиперинтенсивный МР-сигнал в режимах T2 и T2-FLAIR). На ДВ-изображении (в) перифокальный отек демонстрирует признаки вазогенного отека. На серии T1-взвешенных изображений (г, д, е), выполненных после внутривенного контрастного усиления, определяется многоузловое метастазирование правой височно-теменной области.

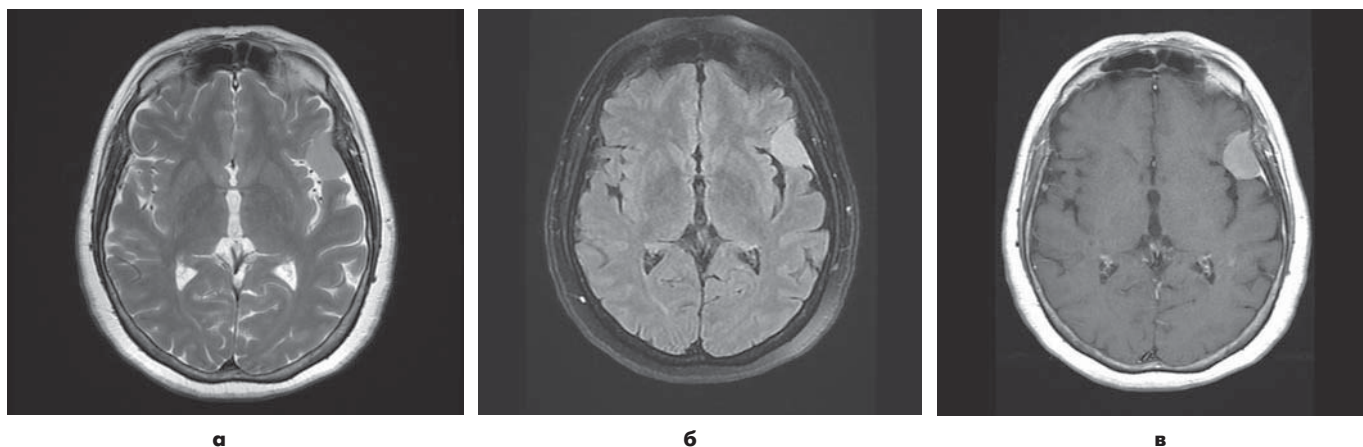


Рис. 3. Конвексительная менингиома левой птериональной области. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б), в левой лобно-височной конвексительной области определяется симптома ликворной щели. На T1-взвешенном изображении (в) после внутривенного контрастного усиления менингиома четко визуализируется благодаря выраженному контрастированию. Дополнительно выявляется симптом «хвоста»- изменение прилежащей твердой мозговой оболочки.

дополнительного, отличного от мозга, МР-сигнала в T1-режиме целесообразно дополнить рутинный протокол импульсной последовательностью спинное эхо с подавлением МР-сигнала от жира или T1-взвешенным изображением с режимом Fat-Sat (рис.4). На ее основе можно достаточно легко дифференцировать скопления жировой ткани, например, в структуре липом, фибролипом и дермоидных кист от очагов подострой геморрагии, содержащей метгемоглобин (подострая внутримозговая гематома) или кист с высокой концентрацией протеина или холестерина (кисты краниофарингиомы, энтерогенные кисты).

Использование внутривенного контрастного усиления является обязательным условием диагностики опухолей головного и спинного мозга, особенно злокачественных. Контрастный препарат сокращает время релаксации T1 патологической ткани и «подкрашивает» участки с нарушенным гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). При этом следует помнить, что накопление контрастного препарата может наблюдаться

как при опухолевых, так и при неопухолевых поражениях.

Важной частью МРТ-исследования является оценка степени выраженности процесса формирования патологической сосудистой сети с повышенной проницаемостью ГЭБ в структуре опухоли. Этот процесс обозначается как неоангиогенез. Через поры, которые образуются в стенках патологических новообразованных микрососудов вследствие роста опухоли, контрастный препарат проникает экстравазально во внеклеточное пространство и повышает интенсивность сигнала в режиме T1. Условно принято считать, что границы патологического контрастирования в случаях с глиобластомой определяют макроскопические границы поражения мозга (рис.5). На эти границы опираются нейрохирурги при оперативном вмешательстве, а нейрорадиологи — при оценке степени радикальности хирургического удаления глиобластом.

Следует подчеркнуть, что использование внутривенного контрастного усиления при подозрении на метастатическое поражение мозга является обя-

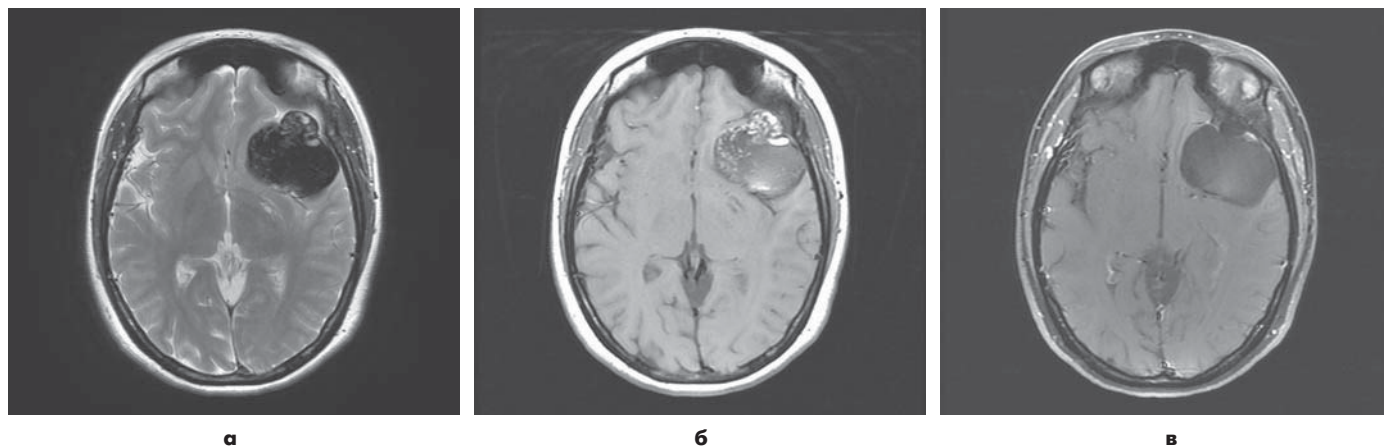


Рис. 4. Дермоидная киста левой лобно-височной области. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T1 (б), в левой лобно-височной области определяется объемное образование с выраженным снижением интенсивности МР-сигнала в режиме T2. В режиме T1(б) киста характеризуется гетерогенным сигналом с участками повышения МР-сигнала, интенсивность сигнала которых «подавляется» при использовании режима Fat-Sat.

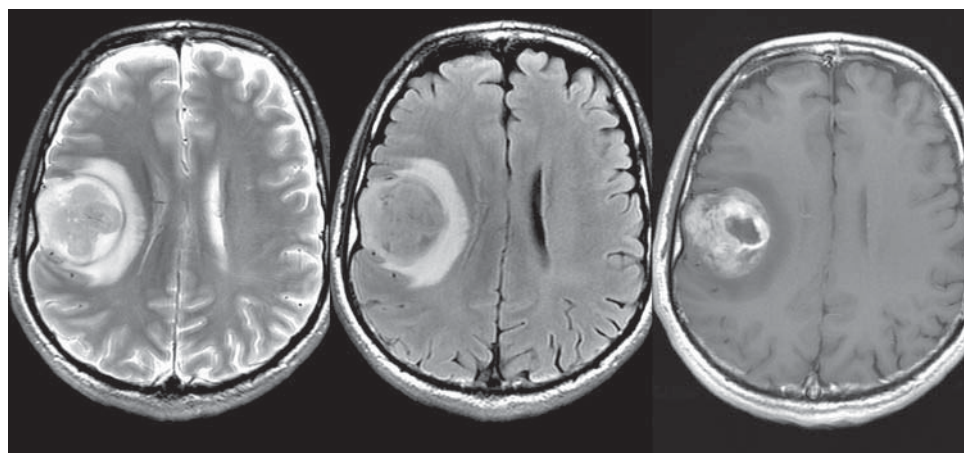


Рис. 5. Глиоблостома правой заднелобно-теменной области. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б), в левой лобно-теменной области определяется объемное образование с гетерогенным строением, окруженное зоной выраженного перифокального отека (гиперинтенсивный МР-сигнал). На постконтрастном T1 изображении (в) после внутривенного контрастного усиления опухоль характеризуется выраженным, но неоднородным патологическим контрастным усилением.

зательным компонентом комплексного нейрорадиологического исследования. В большинстве случаев для его адекватной визуализации достаточно использования стандартной дозы МР-контрастного препарата и лишь в редких наблюдениях, преимущественно при наличии очагов менее 5,0 мм в диаметре, целесообразно двукратно увеличение дозы внутривенно вводимого контрастного препарата. При этом, ориентируясь на современные международные рекомендации по использованию контрастных препаратов, целесообразно применять макроциклические МР-контрастные средства.

Применение 3-х мерных T1-взвешенных режимов с изотропным вокселем (например, протокол с толщиной среза 1 мм, матрицей 256 x 256, полем обзора 25 см) до и после внутривенного введения МР-контрастного препарата позволяет улучшить визуализацию небольших объемных образований, особенно это необходимо в случаях метастатического поражения, а также при подготовке к проведению морфометрических исследований и при планировании радиохирургического лечения мелких объектов [10]. Использование нестандартного подхода к МРТ-исследованию, начиная с различий в наклоне томографических срезов, выполненных с толщиной 3–5 мм, применение различных режимов в различных плоскостях, проведение исследований на аппаратах с разной напряженностью магнитного поля часто затрудняют как сравнение первичных размеров опухолей мозга, так и проведение адекватной оценки эффективности различных типов лечения нейроонкологии, особенно если исследования выполнялись в динамике. 3-х мерные режимы сканирования при соблюдении параметров изотропности

нивелируют эти сложности, позволяя реконструировать срезы в разных плоскостях без потери качества и разрешающей способности финального изображения [4]. Как показывает наш клинический опыт, не все МР-изображения, которые производителями обозначены как 3D-протоколы, отвечают правилу получения изотропного вокселя. Соблюдение этого правила легко проверить, применяя простую формулу вычисления двух сторон вокселя при известной толщине среза. Например, при толщине среза томографического изображения 1,0 мм размер двух других сторон вычисляется при делении поля обзора сначала на размер матрицы в частотном направлении, а затем этого же поля обзора на размер матрицы в фазовом направлении. Например, при квадратной матрице 256 на 256 и поле обзора 25 см при заданной толщине среза 1 мм размерность вокселя составит 1,0 мм x 1,0 мм x 1,0 мм, т.е. мы получили изотропный воксел. При изменении матрицы изображения следует также менять и поле обзора, и наоборот. Так, например, для заданной толщины среза 1 мм можно использовать квадратную матрицу 200 на 200 и поле обзора 20 см. Во всех других случаях при несоблюдении данных соотношений теряется принцип изотропности, что прежде всего сказывается на последующей реконструкции в плоскостях, отличных от первичной проекции, в которой выполнено сканирование, и теряется преимущество данного протокола над 2D-режимами.

По общему мнению, 3-х мерные режимы сканирования, выполненные на основе T1-взвешенности, следует дублировать с использованием стандартного T1-режима на основе импульсной последовательности спиновое эхо, как более чувствительно-

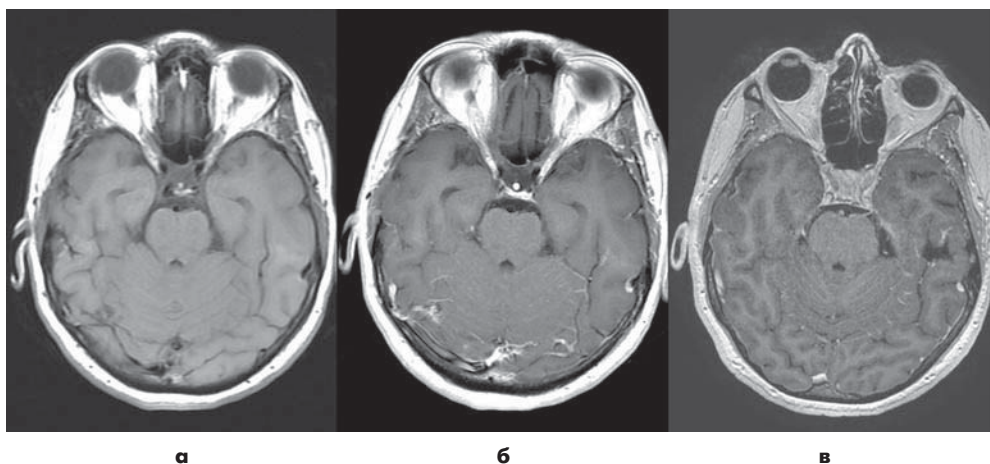


Рис. 6. Метастазирование рака легкого по субарахноидальным пространствам гемисфер мозжечка. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T1 (а, спинное эхо) до и после (б) внутривенного контрастного усиления. По ходу субарахноидальных оболочек гемисфер мозжечка визуализируется патологическое слабо выраженное контрастное усиление, которое практически не определяется при использовании режима 3D T1 (в) на основе градиентного эха.

го к очагам, изначально демонстрирующим слабое накопление контрастного препарата (рис.6). Это существенно при оболочечном метастатическом поражении мозга.

В современный стандартный МРТ-протокол обязательно входит исследование с использованием диффузионно-взвешенных режимов сканирования (ДВИ), которые, как известно, впервые были применены в неврологии, а именно в диагностике инсультов. Затем уникальные возможности этого метода визуализировать цитотоксический отек, участки плотноклеточности в опухолях и многие другие преимущества стали широко использоваться не только в неврологии, но и в оценке опухолевых поражений мозга. Метод ДВИ позволяет также проводить количественную оценку структуры мозга и опухоли на основе вычисления измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Как показывает клинический опыт, высокая интенсивность МР-

сигнала на ДВИ и низкие показатели ИКД могут отражать, например, участки в опухоли с высокой плотноклеточностью (коррелирует со степенью анаплазии), зоны цитотоксического отека, демонстрируя более точно, чем рутинные режимы, послеоперационные ишемические осложнения или выявлять объемные образования с вязкой внутренней структурой, например эпидермоидные кисты (рис.7). Относительно низкий ИКД характерен для некоторых плотных фиброзных или плотноклеточных опухолей, таких как фиброзные менингиомы, лимфомы, медуллобластомы и некоторые другие новообразования [5,11].

Важно применение ДВИ (+ИКД) при исследованиях в динамике. Этот метод позволяет на основе повышения МР-сигнала на первичном изображении и снижения значений ИКД предполагать малигнизацию глиальных новообразований на более ранних этапах, чем это возможно при использова-

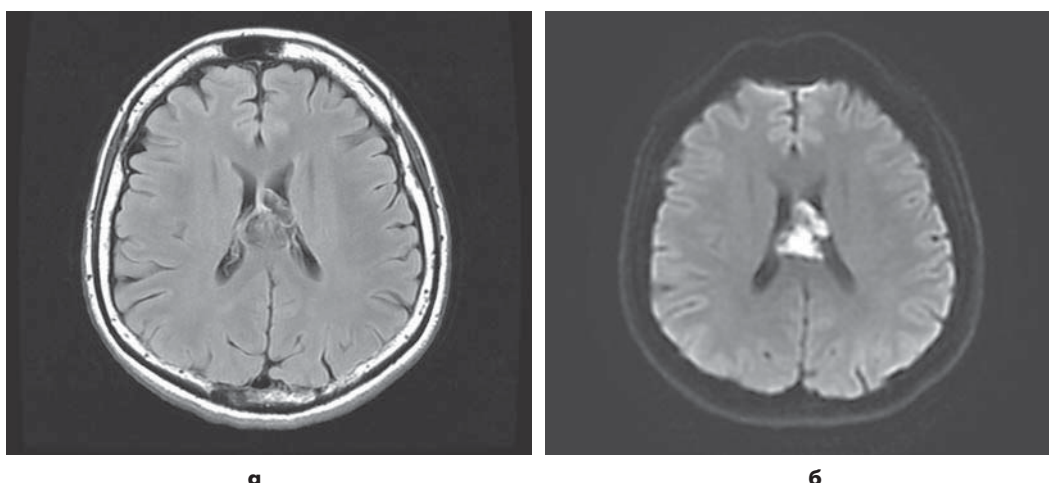


Рис. 7. Эпидермоидная киста прозрачной перегородки. На аксиальном МР-изображении, выполненном в режиме T2-FLAIR (а), в проекции прозрачной перегородки между боковыми желудочками мозга определяется объемное образование с гетерогенным характером МР-сигнала. Гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме ДВИ типичен для эпидермоидной кисты (б).

Современные диагностические режимы МРТ

3D градиентное эхо (SWAN, SWI и др.), 3D T2, 3D T2-FLAIR, 3D DIR, FIESTA и другие, в зависимости от производителя
T1-взвешенные изображения с Fat-Sat технологией (подавлением жира) до и после введения контрастного препарата
Перфузионные МРТ-режимы: ASL (arterial spin labelling, маркирование артериальных спинов), DSC T2* (dynamic susceptibility contrast, динамическая МРТ по контрастной восприимчивости), DCE (dynamic contrast enhanced, перфузия с динамическим контрастированием в режиме T1)
Диффузионно-тензорная МРТ и трактография
МР-спектроскопия: 1H –МР-спектроскопия (2D, 3D методы)
Функциональная МРТ (моторные, речевые зоны коры, другие функционально значимые зоны)
Дополнительные импульсные последовательности в соответствии с локализацией опухоли, предположительной морфологией, патофизиологией (МР-ангиография с высоким анатомическим разрешением и др.)

нии рутинных последовательностей. Отдельные исследования продемонстрировали достоверные корреляционные связи между плотностью опухолевых клеток и минимальными значениями ИКД как признак злокачественной трансформации [6].

Наряду с рутинными «анатомическими» МР-режимами сканирования с целью уточнения диагноза и определения степени малигнизации опухоли в клинической практике часто используют дополнительные протоколы (табл. 2). Основная цель последних – поиск дополнительной количественной и качественной информации, которая поможет при постановке первичного диагноза и планировании последующего лечения [2,5].

Как видно из табл. 2, в дополнение к рутинным режимам сканирования в клинической практике возможно использовать дополнительные МР-технологии, которые включают не только различные 3D-режимы и различные методики оценки гемодинамики мозга, но также спектроскопию, функциональную МРТ для картирования корковых ре-

чевых и моторных зон. Возможности современных сканеров позволяют быстро и легко инкорпорировать в диагностический протокол диффузионно-тензорную МРТ с трактографией с визуализацией проводящих путей головного мозга для предоперационного планирования удаления новообразований, расположенных вблизи или в проекции функционально значимых зон мозга [1,2].

Режим 3D T2* на основе импульсной последовательности градиентное эхо с высоким анатомическим разрешением и компенсацией потоковых артефактов – SWI, SWAN очень чувствителен к деоксигемоглобину (в кровоизлияниях и сосудистых структурах) и петрификатам [13,14]. Этот режим применим и для выявления хронических кровоизлияний в различных опухолях (например, глиобластомы, эпендимомы и др.), что существенно повышает уровень специфичности первичной МРТ-диагностики новообразований головного мозга (рис.8).

Гистологические и иммуногистохимические исследования опухолевого биоптата являются, без

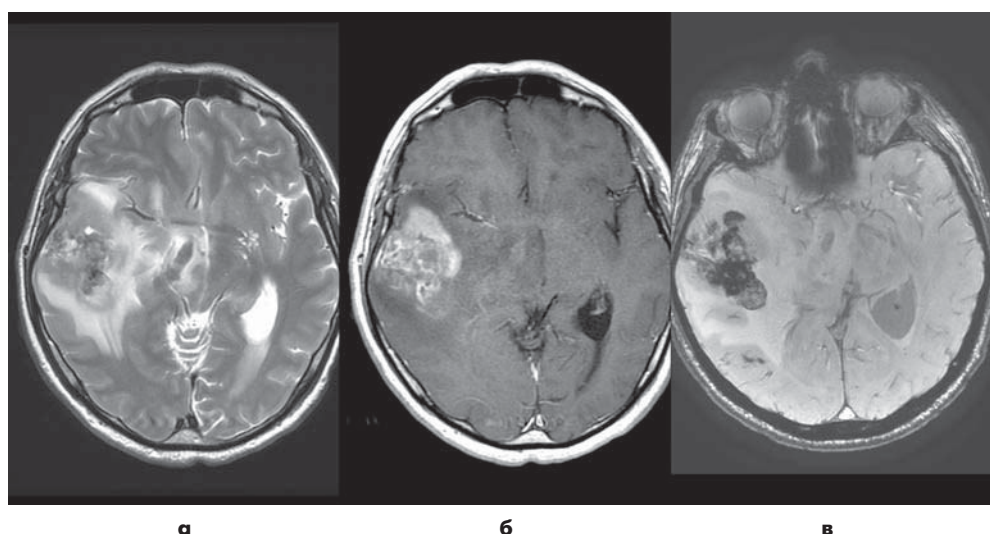


Рис. 8. Глиобластома правой височной области. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T1 с внутривенным контрастным усилением (б), в правой височной области определяется объемное образование с гетерогенным строением и выраженным контрастным усилением. В режиме SWAN (в) внутри опухоли визуализируется обширная зона снижения интенсивности МР-сигнала, соответствующая внутриопухолевым кровоизлияниям.

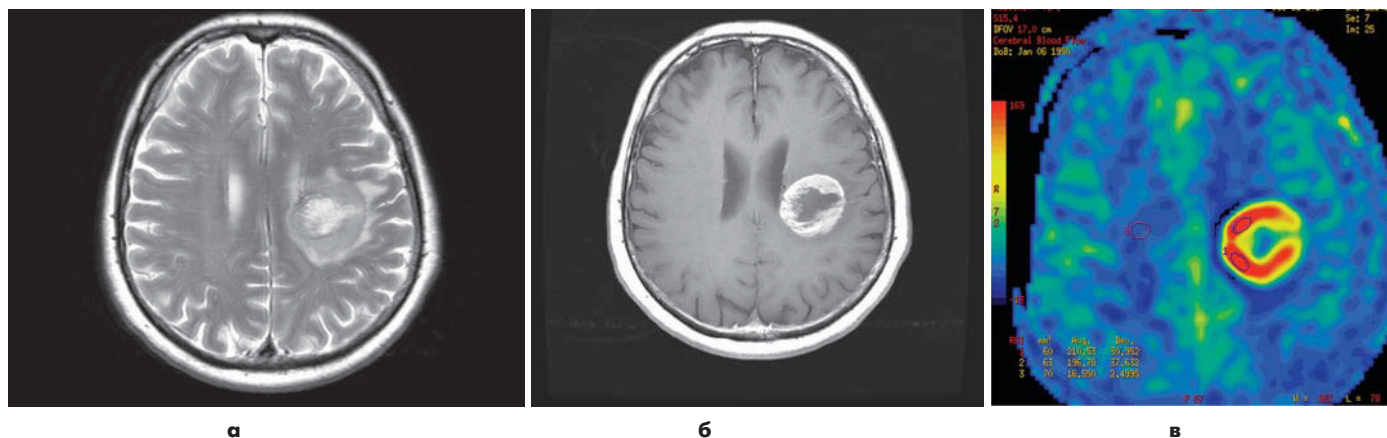


Рис. 9. Глиобластома левой заднелобной и теменной области. На аксиальных МР-изображениях, выполненных в режимах T2 (а), T1 с внутривенным контрастным усилением (б), в левой заднелобно-теменной области определяется объемное образование с гетерогенным строением и выраженным контрастным усилением. В режиме ASL (в) периферическая часть новообразования характеризуется выраженным повышением скорости кровотока до 210 мл/100 гр/мин при показателях в нормальном белом веществе мозга – 16 мл/100гр/мин.

всякого сомнения, «золотым стандартом» в определении характеристик опухоли мозга, включая степень анаплазии. Однако определение степени злокачественности также является предметом изучения и для целого ряда передовых нейровизуализационных технологий [11].

В настоящее время с этой целью применяют различные методы оценки мозгового и опухолевого кровотока, на основе которых мы можем охарактеризовать капиллярную сосудистую сеть в опухолях и окружающих тканях. В МРТ это три основных методики, две из них используют внутривенное введение контрастного препарата, к ним относятся dynamic susceptibility contrast (DSC), dynamic contrast-enhanced (DCE) и третий метод arterial spin labeling (ASL, мечение артериальных спинов) [3] при котором контрастирования не проводится. Отдельно среди методов перфузии стоит технология СКТ-перфузии с возможностью динамической оценки кровотока во всем мозге. Многие злокачественные опухоли имеют повышенную плотность сосудов на единицу объема ткани по сравнению с нормальными тканями мозга, т.е. характеризуются повышенным уровнем неоангиогенеза, что может быть количественно измерено с помощью перфузионных параметров объемного мозгового кровотока (CBF) и локального объема крови (CBV), а также других дополнительных показателей, таких как среднее время транзита крови (MTT) и показатель проницаемости стенки сосудов (PS).

Особо перспективной является бесконтрастная МРТ(ASL)- перфузия, которая применяется пока не так часто - для этого требуется современное МРТ-оборудование. Ее основным преимуществом является абсолютная неинвазивность, при этом не требуется внутривенного введения контрастного препарата, а получаемые показатели кро-

вотока имеют абсолютные, а не относительные, как при контрастной МР-технологии, значения. Более того, ASL-перфузия позволяет количественно оценить CBF всего объема мозга за достаточно короткое время сканирования — около 4-5 мин [15]. Исследования, выполненные в нашем институте, показали многообещающие результаты в оценке различных глиальных опухолей мозга с возможностью дифференцирования глиом низкой и высокой степени злокачественности (рис. 9) [15].

Основным принципом современной нейрохирургии опухолей головного мозга является соблюдение баланса между максимальной степенью резекции опухоли и сохранением функционально значимых зон коры головного мозга, а также проводящих путей. Определение последних на этапе планирования хирургического лечения является одной из основных клинических и научных задач современной нейровизуализации.

Определение воздействия глиальной или другой по гистологии опухоли на тракты белого вещества — важнейшая задача для нейрохирургов, решить которую прижизненно, при предоперационном планировании можно только с помощью диффузионно-тензорной МР-томографии (рис.10). Идентификация проводящих путей белого вещества особенно важна при удалении опухолей, расположенных вблизи функционально значимых зон коры мозга (например, парацентральная область или лобно-височная область), и опухолей стволовой локализации [16].

Структурная МРТ, даже с высоким анатомическим разрешением и тонкими срезами, не позволяет визуализировать «реальное» расположение функционально значимых зон коры головного мозга. Особенно это относится к речевым зонам — их расположение весьма анатомически вариабельно. Поэ-

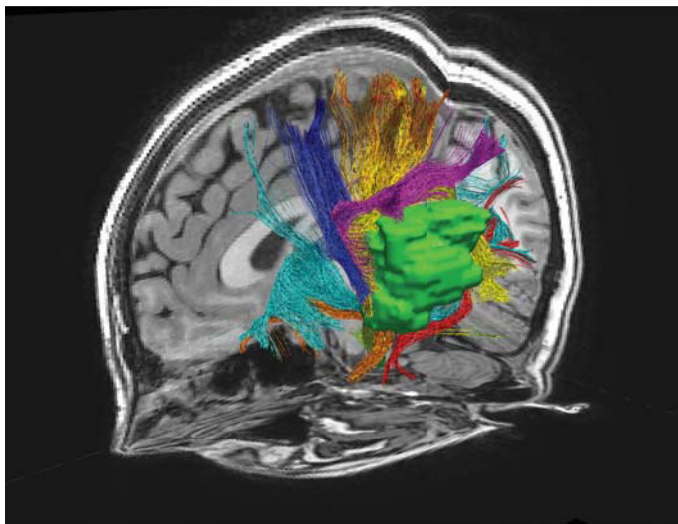


Рис. 10. Глиома правой височной области. На совмещенном 3D T1 –взвешенном МР-изображении отображены в цвете опухолевое образование (зеленый цвет) и окружающие его тракты белого вещества мозга (цветом обозначены различные тракты), реконструированные на основе использования диффузионно-тензорного исследования.

тому данных рутинной МРТ недостаточно для планирования тактики хирургического удаления опухолей этой области. Самым широко используемым методом визуализации функционально значимых зон коры мозга является функциональная МРТ или фМРТ. С ее помощью на дооперационном этапе в большинстве случаев можно локализовать как первичные двигательные, так и речевые зоны коры, находящиеся рядом с опухолью [17].

Определенные клинические ситуации могут потребовать проведения МР-спектроскопии в дополнение к рутинным МР-последовательностям [3]. При этом МР-спектроскопия дает уникальную возможность исследовать метаболический профиль тканей мозга неинвазивно. Наиболее клинически изученной является протонная МР-спектроскопия (1H-MPC), которая представлена как в одновоксельном, так и в мультивоксельном вариантах. В последнем случае в зону интереса попадают достаточно большой по объему участок мозга или области интереса, например, опухолевая ткань [6,18].

МР-спектр различных опухолей головного мозга отражает целый ряд патологических процессов, при росте новообразования — поражение клеточных структур, утрата нормальных нейрональных метаболитов или появление новых метаболитов, которые в норме не выявляются. В клинической оценке результатов МР-спектроскопии чаще всего используются не абсолютные значения пиков метаболитов, а их отношения, например, самыми главными в оценке опухолей мозга являются соотношения Cho/NAA, Cho/Cr. Именно на основе изменений в этих соотношениях и высказываются различные предположения, а также делаются определенные выводы и

суждения о типе поражения мозга. Самым частым показанием к применению МР-спектроскопии в нейроонкологии является дифференциация глиом высокой и низкой степени злокачественности, при этом повышение соотношений Cho/NAA и Cho/Cr указывает на более высокую степень злокачественности. Кроме того, этот метод дополняет рутинные МРТ информацией в плане дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых поражений мозга, с успехом применяется в оценке эффективности проводимой лучевой и химиотерапии и дифференциальной диагностике между лучевым некрозом и продолженным ростом злокачественной опухоли [6,18].

Несмотря на то, что на сегодняшний день, по общему мнению, основным методом предоперационной диагностики опухолей головного мозга является магнитно-резонансная томография, в оценке степени дифференцировки опухолевой ткани метод не является совершенным, даже при использовании внутривенного контрастирования [19]. Известно, что около 20 % опухолей с низкой степенью злокачественности (Grade I-II) могут демонстрировать контрастное усиление, а приблизительно 1/3 анапластических глиом (Grade III) могут вообще не накапливать контрастный препарат [19]. Также были описаны случаи контрастнегативных глиобластом [20].

Инновационные магнитно-резонансные технологии, такие как МР-перфузия, МР-спектроскопия и др., позволяют получить дополнительную информацию об особенностях кровоснабжения и химического состава опухолевой ткани, тем самым повышая специфичность метода, но не позволяют оценить ее метаболические особенности.

В связи с этим применение методов радиоизотопной диагностики, в основном позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) или МРТ (ПЭТ-МРТ), на современном этапе развития нейровизуализации расценивается как высокоперспективное, особенно в дифференциальной диагностике глиом.

Наиболее распространенными радиофармпрепаратами (РФП) в диагностике образований головного мозга на сегодняшний день являются аминокислоты и их аналоги (^{11}C -метионин, ^{18}F -тирозин, ^{18}F -холин, ^{18}F -допамин) [21]. В нашей стране наибольшее распространение получил РФП на основе ^{11}C -метионина благодаря многолетнему успешному клиническому опыту ПЭТ-центра Института мозга человека (Санкт-Петербург). Сегодня в диагностике интракраниальной, в основном опухолевой, патологии активно используется также ^{18}F -тирозин [22]. Оба этих РФП хорошо зарекомендовали себя как в первичной диагностике степени анаплазии

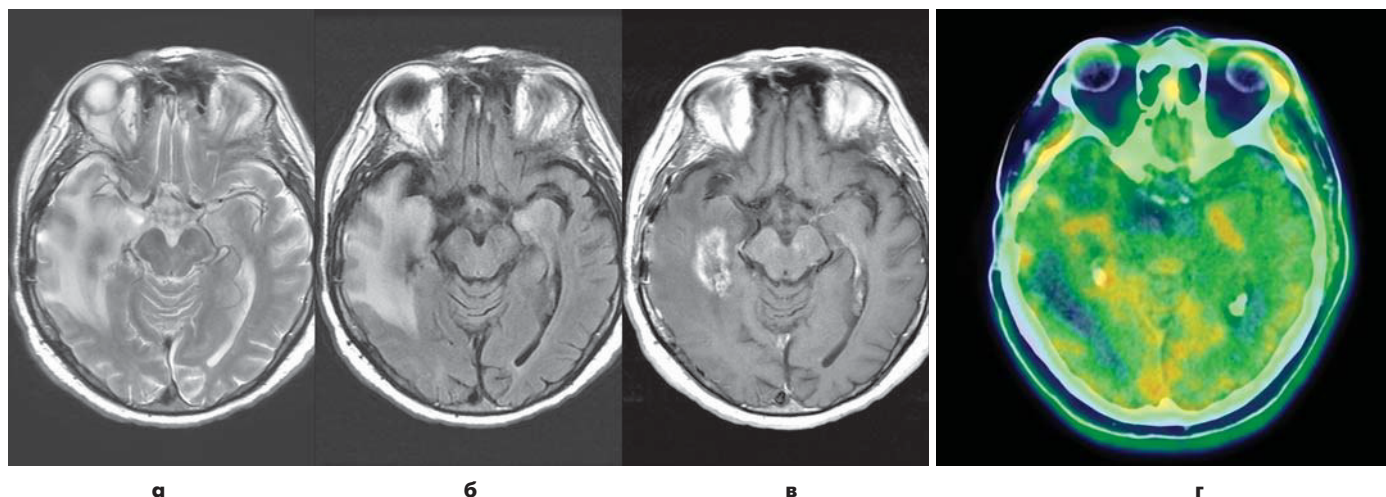


Рис. 11. Лучевой некроз после облучения анапластической глиомы правой височной области. На аксиальных МР-изображениях, полученных в режимах T2 (а), T2-FLAIR (б) и T1 (в) после внутривенного контрастного усиления, в правой височной области на фоне обширного отека мозгового вещества через 1 год после лучевой терапии появилась зона патологического контрастного усиления (в), подозрительная за рецидив новообразования. ПЭТ-КТ с ¹¹C- метионином (г) демонстрирует низкие показатели накопления радиофармпрепарата, соответствующие участку накопления контрастного препарата при МРТ, что свидетельствует о наличии постлучевой реакции, как осложнения проведенного лечения.

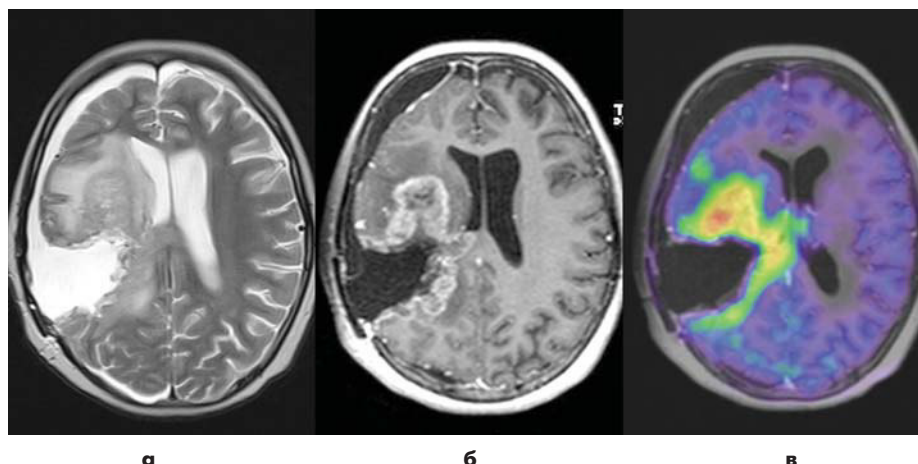


Рис. 12. Прогрессия глиобластомы в правой лобно-теменной области у ребенка после двух оперативных вмешательств и курса лучевой терапии на ложе удаленной опухоли. МРТ в режимах T2 (а) и T1 (б) после внутривенного контрастного усиления, выполненные через 6 месяцев после завершения лучевой терапии, демонстрируют обширную область патологического контрастного усиления по периферии постоперационного дефекта мозгового вещества в правой лобно-теменной области. Аксиальное ПЭТ-КТ изображение с ¹¹C-метионином без сомнений свидетельствует о продолженном росте опухоли с высокими показателями индекса накопления радиофармпрепарата (ИН=2,7).

глиальных новообразований, так и в оценке эффективности проводимой лучевой/ химиотерапии и дифференциальной диагностике постлучевой реакции и продолженного роста опухоли. В последнем случае ПЭТ-КТ с аминокислотами, по мнению многих исследователей, является более специфичным методом, чем МРТ с использованием передовых технологий, таких как перфузионные и МР-спектроскопические исследования (рис.11, 12).

Заключение

Последние два десятилетия ознаменованы широким внедрением передовых диагностических технологий и методов исследования поражений ЦНС, что требует пересмотра нашего отношения к «стан-

дартному» протоколу, который включает в себя ряд импульсных последовательностей с получением T1, T2, T2-FLAIR и диффузионно-взвешенных изображений как до, так и после внутривенного контрастного усиления. С учетом современных подходов и возможностей МР-оборудования мы рекомендуем добавить в рутинный МР-протокол дополнительные программы и последовательности, позволяющие более точно охарактеризовать поражение головного мозга с точки зрения степени анаплазии и показателей неоангиогенеза (методики оценки перфузии), взаимоотношения опухоли с функционально значимыми зонами коры (фМРТ) и трактами белого вещества (МР-трактография). Внедрение ПЭТ-КТ с аминокислотами в протокол как пер-

вичной диагностики, так и последующего контроля проводимого лечения интракраниальных объемных новообразований позволит повысить специфичность диагностики, лучше оценивать эффективность лечения и точнее прогнозировать исходы заболевания. Стандартизация как МРТ, так и ПЭТ-КТ протоколов, понимание физических принципов формирования изображений и оценки их качества в сочетании с применением дополнительных методов обследования необходимы для улучшения диагностики, планирования современных нейрохирургических операций, лучевой и химиотерапии, а также прогнозирования течения заболевания.

Литература

1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология*. М.: ИП "Андреева Т.М."; 2006 [Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnostic neuroradiology*. Moscow: IB "Andreeva T.M."; 2006. In Russian].
2. Essig M., Anzalone N., Combs S., Dörfler A., Lee S., Picozzi, P. et al. MR Imaging of Neoplastic Central Nervous System Lesions: Review and Recommendations for Current Practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33(5): 803-17. doi: 10.3174/ajnr.A2640.
3. ACR-ASNR-SPR practice parameter for the performance and interpretation of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Practice parameter. MRI of the brain. [Internet]. 2014. Available from: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI_Brain.pdf
4. Ellingson B.M., Bendszus M., Boxerman J., Barboriak D., Erickson B.J., Smits M. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol*. 2015; 17(9): 1188-1198. doi: 10.1093/neuonc/nov095.
5. Kornienko V., Pronin I. *Diagnostic Neuroradiology*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.
6. Villanueva-Meyer J., Mabray M., Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*. 2017; 81(3): 397-415. doi: 10.1093/neuros/nyx103.
7. Barajas R., Hess C., Phillips J., Von Morze C., Yu J., Chang S. et al. Super-Resolution Track Density Imaging of Glioblastoma: Histopathologic Correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34(7): 1319-1325. doi: 10.3174/ajnr.A3400.
8. Nag S., Manias J., Stewart D. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol*. 2009; 118(2): 197-217. doi: 10.1007/s00401-009-0541-0.
9. Drevelgas A. Extra-axial brain tumors. *Eur. Radiol*. 2005; 15(3): 453-467.
10. Zhang B., MacFadden D., Damyanovich A., Rieker M., Stainsby J., Bernstein M. et al. Development of a geometrically accurate imaging protocol at 3 Tesla MRI for stereotactic radiosurgery treatment planning. *Phys Med Biol*. 2010; 55(22): 6601-6615. doi: 10.1088/0031-9155/55/22/002.
11. Jain R., Essig M. *Brain tumor imaging*. New York: Thieme; 2016. doi: 10.1007/s00259-016-3409-2.
12. Law M., Young R., Babb J., Peccerelli N., Chheang S., Gruber M. et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2008; 247(2): 490-498. doi: 10.1148/radiol.2472070898.
13. Пронин И.Н., Туркин А.М., Долгушин М.Б., Подопригора А.Е., Пяшина Д.В., Родионов П.В. и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейро-рентгенологии. *Медицинская визуализация*. 2011; 3: 75-84 [Pronin I.N., Turkin A.M., Dolgushin M.B., Podoprighora A.E., Pyashina D.V., Rodionov et al. Tissue Contrast Based on Magnetic Susceptibility: Application in Neuroradiology. *Medical Visualization*. 2011; 3: 75-84. In Russian].
14. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Пронин А.И., Шульц Е.И., Баталов А.И. Импульсная последовательность SWI/SWAN в МРТ-диагностике микрокровоизлияний и сосудистых мальформаций. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018; 1(3): 49-59 [Pronin I.N., Zakharova N.E., Fadeeva L.M., Pronin A.I., Shults E.I., Batalov A.I. Pulse Sequence SWI/SWAN in Diagnosis of Microhemorrhage and Cerebral Vascular Micromalformations. 2018; 1(3): 49-57. In Russian].
15. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Позосбемян Э.Л., Фадеева Л.М., Горяйнов С.А., Баев А.А. и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко*. 2018; 82(6): 15-22 [Batalov A.I., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Fadeeva L.M., Goryaynov S.A., Baev A.A. et al. Non-contrast ASL perfusion in preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2018; 82(6): 15-22. In Russian] doi: 10.17116/neiro20188206115.
16. Горяйнов С.А., Кондрашов А.В., Гольдберг М.Ф., Баталов А.И., Суфианов Р.А., Захарова Н.Е. Длинные ассоциативные проводящие пути белого вещества головного мозга человека: анализ диссекций 18 полушарий и HARDI-CSD трактографии in vivo. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко*. 2017; 81(1): 13-25 [Goryaynov S.A., Kondrashov A.V., Gol'dberg M.F., Batalov A.I., Sufianov R.A., Zakharova N.E. et al. Long association tracts of the human white matter: an analysis of 18 hemisphere dissections and in vivo HARDI-CSD tractography. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017. 81(1): 13-25. In Russian] doi: 10.17116/neiro201780713-25.
17. Voss H., Peck K., Petrovich Brennan N., Pogosbekyan E., Zakharova N., Batalov A. et al. A vascular-task response dependency and its application in functional imaging of brain tumors. *J. Neurosci. Methods*. 2019; 322: 10-22. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.04.004.
18. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е. и др. Протонная 3D МР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2019; 23(3): 8-18 [Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A. I., Zakharova N. E., Podoprighora A. E. et al. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical. Visualization*. 2019; 3: 8-18. In Russian] doi: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18.
19. Scott J.N., Brasher P.M.A., Sevic R.J., Rewcastle N.B., Forsyth P.A. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002; 59:947-949.
20. Jung J., Ahn B. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain. Tumor. Res. Treat*. 2018; 6(2): 47-53. doi: 10.14791/btrt.2018.6.e13
21. Utsuki S., Oka H., Miyajima Y., Kijima C., Yasui Y., Fujii K. Glioblastoma without Remarkable Contrast Enhancement on Magnetic Resonance Imaging. *Inter. J. Clin. Med*. 2012; 03(06): 439-445. doi: 10.4236/ijcm.2012.36082.
22. Пронин А.И., Долгушин М.Б., Люосев А.С., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Нечипай Э.А. и др. Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82(2): 95-99 [Pronin A.I., Dolgushin M., Lyuosev A., Odzharova A., Nevzorov D., Nechipay E. et al. Capabilities of ¹⁸F-FET PET/CT in a patient with brain glioma (a case report and literature review). *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2018; 82(2): 95-99. In Russian] doi: 10.17116/ofalma201882295-99.

МЕТОДЫ ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МАЛИГНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (систематический обзор)

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина, В.В. Рябов, А.С. Ромащенко
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

OPTICAL DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR EARLY DETECTION OF MALIGNANCIES IN THE ORAL MUCOUS MEMBRANE (a systematic review)

E.A. Gorbatoва*, M.V. Kozlova, T.A. Glybina, V.V. Riabov, A.C. Romashenko
Central State Medical Academ of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: Gorbatoва_k@mail.ru

Аннотация

Раннее обнаружение процесса малигнизации элементов поражения слизистой оболочки рта (СОР) увеличивает процент выживаемости и уменьшает инвалидизацию пациентов после проведенного лечения. В клинической практике в большинстве случаев визуальный осмотр рта является основным методом выявления озлокачествления, успешность которого в значительной степени зависит от клинического опыта врача. Однако установить появление морфологических трансформаций на предопухолевых стадиях без применения дополнительных специализированных диагностических методик невозможно даже для опытных практиков. В настоящее время для диагностики элементов поражения СОР широкое распространение получили различные системы визуализации – аутофлуоресцентная стоматоскопия, хемилюминесценция, флуоресцентная спектроскопия, оптическая когерентная томография. По результатам анализа источников литературы было установлено, что все перечисленные диагностические тесты носят субъективный описательный характер, не предлагают ни одного критерия, который позволил бы клиницисту достоверно верифицировать малигнизацию предопухолевого состояния или раннюю стадию онкологического заболевания.

Ключевые слова: онкологическая настороженность, ранняя диагностика малигнизации поражений слизистой оболочки рта, оптическая стоматоскопия, оптическая когерентная томография, флуорофоры, порфирины.

Abstract

Early detection of malignization of lesion elements in the oral mucous increases the survival rate and reduces the disability of patients after treatment. In clinical practice, in most cases, visual examination of the mouth cavity is the main way to detect malignancy; though much depends on physician's clinical experience. However, to reveal morphological changes at precancerous stages without special diagnostic tools is not possible even for an experienced practitioner. Currently, various imaging systems, such as autofluorescent stomatoscopy, chemiluminescence, fluorescent spectroscopy and optical coherence tomography, are widely used for diagnostics of lesion elements in the oral mucous. After analyzing literature data, the authors can state that all these diagnostic tools are subjectively descriptive in nature; no criteria are proposed to a clinician to reliably verify malignancy at the precancerous or early cancerous stage.

Key words: oncological alertness, early diagnostics of malignization in oral mucous lesions, optical stomatoscopy, optical coherence tomography, fluorophores, porphyrin.

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Глыбина Т.А., Рябов В.В., Ромащенко А.С. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 119-123.

В настоящее время в медицине стремительно развивается направление профилактики и доклинического выявления манифестаций заболеваний различных систем организма человека. Актуальными являются формирование тотальной насторо-

женности к онкологическим заболеваниям, разработка современных методов диагностики для массового скрининга врачами первичного звена и создание диагностических тестов для «второго мнения» узкими специалистами.

Злокачественные новообразования (ЗНО) рта являются распространенным видом рака во всем мире и занимают 10–12-е место по данным различных исследований [1, 2]. Раннее обнаружение процесса малигнизации элементов поражения слизистой оболочки рта (СОР) увеличивает процент выживаемости и уменьшает инвалидизацию пациентов после проведенного лечения [3].

В клинической практике в большинстве случаев визуальный осмотр является основным методом выявления перерождения патологических элементов СОР, успешность которого в значительной степени зависит от клинического опыта врача [4, 5]. Однако установить появление морфологических трансформаций на предопухолевых стадиях без применения дополнительных специальных методов невозможно [6–10].

В настоящее время для определения малигнизации широкое распространение получили различные системы визуализации элементов поражения СОР.

Цель систематического обзора — оценить эффективность оптических средств диагностики для обнаружения неопластических трансформаций предопухолевых состояний СОР.

Задачи:

1. Проанализировать по данным источников литературы чувствительность и специфичность методов визуализационной диагностики для выявления доклинической стадии малигнизации элементов поражений.

2. Сделать заключение об эффективности световых диагностических тестов.

Методы отбора статей

Включаемые исследования: проспективные слепые клинические, перекрестные (с 2006 по 2019 г.), посвященные выявлению дисплазии у пациентов с факультативными предопухолевыми состояниями (веррукозная лейкоплакия, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы плоского лишая) методами оптической диагностики — это аутофлуоресцентная стоматоскопия, хемилюминесценция, флуоресцентная спектроскопия, оптическая когерентная томография. Возраст участников составил от 18 до 80 лет. Количество человек в различных группах варьировало от 40 до 175.

Принцип действия метода аутофлуоресцентной стоматоскопии основан на предположении, что в неопластических тканях происходят изменения в морфологической структуре, в результате меняется способность поглощать и отражать свет. Элементы поражения СОР оценивают, воздействуя аппаратами с длиной световой волны 400–450 нм

(«VELscope» (EU), «АФС» (ООО «Полироник», Россия) на подозрительные участки [7–10].

По данным ряда авторов, эффективность стоматоскопии в выявлении озлокачествления факультативных предопухолевых состояний СОР (лейкоплакия, эрозивно-язвенная форма плоского лишая) и начальной стадии плоскоклеточного рака по критерию чувствительность диагностической методики варьирует от 22 до 100 %, специфичность — от 16 до 100 % [11–19]. Вариабельность полученных показателей указывает на отсутствие стандартизированной оценки результата. С. Paderni и соавт. отметили низкие значения чувствительности до 60 % относительно способности устройства «VELscope» дифференцировать начальные явления дисплазии [15]. К. McNamara и Н. Hanken доказали, что стоматоскопия не заменяет гистологическое исследование, а эффективна для скрининга состояния СОР перед выполнением биопсии и в мониторинге наличия патологии СОР [17, 18].

Большинство исследователей проводят интерпретацию элементов поражения по качественному изменению цвета флуоресценции, но данный параметр субъективен и зависит от многих, в том числе организационных, факторов [11–19]. Отсутствие количественных критериев осложняет понимание врачом-стоматологом результатов стоматоскопии. Кроме того, с помощью данного метода можно визуализировать только зону распространенности патологического очага и невозможно определить глубину поражения [12, 13].

Таким образом, аутофлуоресцентная стоматоскопия способствует обнаружению патологических очагов на СОР, но не позволяет выявить начавшийся процесс дисплазии [11–19].

Известна диагностическая система «ViziLite», «ViziLite Plus» на основе хемилюминесценции с возможностью окрасить элемент поражения. Источник света получают в ходе химической реакции в результате смешивания двух жидкостей, хранящихся в диагностическом картридже, который вставляют в одноразовый фонарик-рефрактор. Измененный участок СОР последовательно обрабатывают в течение 10–15 с входящими в набор тремя тампонами с красящими растворами и повторно освещают [20–23].

Зарубежные авторы утверждают, что диагностическая информативность данного теста для обнаружения плоскоклеточного рака рта и малигнизации предопухолевых состояний изменяется от 77.1 до 100 %, специфичность составляет от 0 до 27.8% [20–23].

К. Awan и соавт., М. Rajmohan и соавт. пришли к выводу, что хемилюминесценция увеличивала яркость и четкость границ гиперкератотических

поражений; таким образом, помогала оценить действительную площадь патологического очага и выделить границы, которые при визуальном осмотре не всегда просматривались [21, 23].

В России впервые в стоматологии применили оптическую когерентную томографию аппаратом ОКТ1300-Е (ООО «БИОМЕДТЕХ», Нижний Новгород, Россия) с визуализацией патологического очага и сосудистого русла [24]. Диагностическая система основана на действии световой волны, которая распространяется и отражается от внутренних слоев, имеющих различные свойства, что обеспечивает изображения в реальном времени на глубине 1.5-2 мм. Полученные результаты можно сравнивать с гистопатологическими исследованиями, в связи с этим ОКТ называют «оптической биопсией» [25-28]. ОКТ-изображения имеют желто-коричневую окраску, зависящую от интенсивности сигнала: больший — желтый цвет и его оттенки, меньший — коричневый [29].

И.М. Рабинович и соавт. установили, что у пациентов с гиперкератозами СОР структурность, контрастность и выраженность слоев слизистой оболочки снижались, поверхностные слои давали наиболее интенсивный сигнал. Однако, сравнивая диагностическую эффективность ОКТ и патоморфологического исследования, пришли к выводу, что «золотым стандартом» верификации остаются данные гистологии [30-32].

W. Jerjes и соавт. данным методом обследовали 43 пациента с лейкоплакией [19] и эритроплакией [24]. Авторы заметили, что архитектурные изменения на глубину до 1.5 мм можно соотнести с соответствующими патоморфологическими изображениями [33, 34].

B. Davoudi и соавт. применяли ОКТ-технологии в сочетании с ЛДФ для визуализации состояния СОР, оценки микроциркуляции у здоровых добровольцев и пациентов с язвенными элементами поражения [35, 36]. Полученные трехмерные изображения СОР и характеристики кровотока в зоне сканирования были идентичны и не имели достоверных различий между показателями воспаления и дисплазии. По мнению исследователей, ОКТ-диагностику можно использовать для мониторинга заболеваний СОР [33-38].

Z. Hamdoon и соавт. (2012, 2017) с помощью ОКТ проанализировали «подозрительные» участки СОР у 78 пациентов и сопоставили с показаниями биопсии [39-41]. Изображения сравнимы по структуре слоев с результатами гистологических срезов, но без клеточной визуализации, что вызвало затруднения в верификации дисплазии.

C. Lee и соавт. изучали структуру нормальной СОР у 54 добровольцев и 83 больных с различной

выраженностью кератоза. Далее рассматривали данные ОКТ с помощью компьютерного анализа и смогли дифференцировать все элементы поражения с чувствительностью 82 % и специфичностью 90 % [42, 43].

Анализируя работы зарубежных и отечественных авторов, следует отметить, что ОКТ является перспективным диагностическим инструментом для выявления малигнизации элементов поражения СОР, но имеются и отрицательные стороны данной методики [24-42]. Незначительная глубина проникновения до 1.5 мм затрудняет диагностику состояния базальной клеточной мембраны [25-27]. На достоверность изображения ОКТ влияют чрезмерные кератотические отложения, воспалительный процесс СОР, в результате которого происходит увеличение объема кровотока в исследуемом участке, поэтому невозможно рассматривать активную микроциркуляцию как однозначный симптом морфологической трансформации ткани [33-37].

По мнению К.С. Литвиновой и соавт., одним из перспективных методов неинвазивной диагностики состояния СОР является лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС), основанная на «зондировании» слизистой оболочки, кожи световым излучением [44]. В тканях содержатся различные природные флуорофоры (биомаркеры), которые по-разному поглощают свет, в результате флуоресценция имеет сложный спектральный состав [45]. Количественная оценка оптических параметров позволяет получать объективную информацию о содержании в тканях и органах веществ, определяющих метаболизм и жизнеспособность клеток. В результате И.А. Гусева и соавт. установили повышенную флуоресценцию эндогенного порфирина, накапливающегося при состояниях ишемии, гипоксии и воспаления [46]. Совмещение методов оптической диагностики — лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) — позволило дополнительно проанализировать функциональное состояние микроциркуляторного русла [47]. В настоящее время два перечисленных метода находятся на стадии клинических испытаний и определения нормативных критериев для интерпретации полученных данных [48].

Таким образом, из обзоров статей следует, что все перечисленные диагностические тесты носят субъективный описательный характер. На сегодняшний день нет критериев, которые позволяют достоверно установить начало малигнизации патологических очагов СОР. Актуальным остается поиск методов качественного и количественного анализа морфологических изменений в структуре тка-

ней СОР, которые способны верифицировать процесс озлокачествления предопухолевого состояния и начало онкологического заболевания.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. с. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2018, Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 236. In Russian].
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение. Клиницист. 2013; 1: 48–54. [Zaderenko I.A., Alieva S.B., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Relapse of cancer of the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx: clinic, diagnosis, treatment. Clinician. 2013; 1: 48–54. In Russian].
- Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Прогностические факторы, определяющие клиническое течение орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 1(22): 22–28. [Avanesov A.M., Gvozdkova E.N. Prognostic factors that determine the clinical course of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Bulletin of the RUDN University. Series: Medicine. 2018; 1(22): 22–28. In Russian].
- Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley L.A., Ogden G., Shepherd S., Glenny A.M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 11: CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub 4.
- Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Серхель Е.В. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики. [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 151–152. [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics. [Internet]. Modern problems of science and education. 2018; 4:151–151. In Russian]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27754>.
- Шкаредная О.В., Горячева Т.П., Чунихин А.А., Базикян Э.А., Газьева С.И. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта. Современные технологии в медицине. 2017; 3 (9): 119–125. [Shkarednaya O.V., Goryacheva T.P., Chunikhin A.A., Bazikyan E.A., Gazhva S.I. Optimization of equal diagnosis of pathological conditions of the oral mucosa. Modern technologies in medicine. 2017; 3(9): 119–125. In Russian].
- Максимовская Л.Н., Эрк А.А., Булгакова Н.Н., Зубов Б.В. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта. Стоматология для всех. 2016; 4(77): 34–37. [Maksimovskaya L.N., Erk A.A., Bulgakova N.N., Zubov B.V. The use of autofluorescence stomatoscopy for oncoscreening of diseases of the oral mucosa. Dentistry for everyone. 2016; 4(77): 34–37. In Russian].
- Scully C., Bagan J., Hopper C., Epstein J. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. Am J Dent. 2008; 21(4):199–209.
- Uddipan K., Pragma T., Jiji G. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral precancerous lesion. J Dent Sci Oral Rehabil. 2013; 5(11): 5142–5144.
- Nagi R., Reddy-Kantharaj Y., Rakesh N., Janardhan-Reddy S., Sahu S. The effectiveness of light-based detection systems for the early detection of oral cancer and potentially malignant oral diseases: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21(4): 447–455.
- Koch F., Kaemmerer P., Biesterfeld S., Kunkel M., Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions – a prospective, blinded clinical trial. Clin Oral Investigations. 2011; 6(15): 975–982.
- Marzouki H.Z., Vu T.T.V., Ywakim R., Chauvin P., Hanley J., Kost K.M. Use of Fluorescent Light in Detecting Malignant and Premalignant Lesions in the Oral Cavity: A Prospective, Single-Blind Study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 3(41): 164–168.
- Mehrotra R., Singh M., Thomas S., Nair P., Pandya S., Nigam N.S. et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010; 141(2): 151–157.
- Paderni C., Compilato D., Carinci F., Nardi G., Rodolico V., Lo Muzio L. et al. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011; 24(2): 121–129.
- Rana M., Zapf A., Kuehle M., Gellrich N.C., Eckardt A.M. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. Eur J Cancer Prev. 2012; 21(5): 460–466.
- McNamara K.K., Martin B.D., Evans E.W., Kalmar J.R. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 5(114): 636–643.
- Hanken H., Kraatz J., Smeets R., Heiland M., Assaf A.T., Blessmann M. et al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation. Head Face Med. 2013; 9:23.
- Babiuch K., Chomyszyn-Gajewska M., Vyshinskaya-Pavelets G.. The use of VELscope® for detection of oral potentially malignant disorders and cancers – a pilot study. Med Biol Sci. 2012; 4(26): 11–16. doi: 10.12775/v10251-012-0069-8.
- Kämmerer P., Rahimi-Nedjat R., Ziebart T., Bemsch A., Walter C., Al-Nawas B. et al. A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions-clinical evaluation and review of the literature. Clin Oral Investig. 2015; 2(19): 459–466. doi: 10.1007/s00784-014-1252-z.
- Awan K., Morgan P., Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. J Oral Pathol Med. 2011; 40(7):541–544. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01048.x.
- Ujaone S., Motwani M., Degwekar S., Wadhwan V., Zade P., Chaudhary M. et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: A cross-sectional study. BMC Clin Pathol. 2012; 12(6). doi: 10.1186/1472-6890-12-6.
- Rajmohan M., Rao U., Joshua E., Rajasekaran S., Kannan R. Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology. J Oral Maxillofac Pathol. 2012; 16(3): 325–329. doi: 10.4103/0973-029X.102476.
- Гладкова Н.Д., Цимбалстов А.В., Фомина Ю.В., Мураев А.А., Киселева Е.Б. и др. Оптическая когерентная томография в исследовании слизистой оболочки полости рта (Сообщение II). Институт стоматологии 2011; 1 (50): 75–76. [Gladkova N.D., Tsimbalistov A.V., Fomina U.V., Muraev A.A., Kiseleva E.B., et al. Optical coherence tomography in the study of the oral mucosa (Communication II). Institute of Dentistry. 2011; 1(50): 75–76. In Russian].
- Jung W., Zhang J., Chung J., Wilder-Smith P., Brenner M., Nelson J.S. et al. Advances in oral cancer detection using optical coherence tomography. IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2005; 11: 811–817. doi: 10.1109/JSTQE.2005.857678

26. Wilder-Smith P., Jung W.G., Brenner M., Osann K., Beydoun H., Messadi D. et al. In vivo optical coherence tomography for the diagnosis of oral malignancy. *Lasers Surg Med.* 2004; 35: 269-75.
27. Снопина Л.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Гладкова Н.Д. Морфологическое обоснование визуализации патологических процессов в слизистых оболочках человека методом оптической когерентной томографии. *Морфологические ведомости.* 2008; 1(3-4): 209-211. [Snopina L.B., Radenska Lopovok S.G., Gladkova N.D. Morphological substantiation of visualization of pathological processes in human mucous membranes by optical coherence tomography. *Morphological statements.* 2008; 1(3-4): 209-211. In Russian].
28. Снопина Л.Б. Морфологическая оценка слизистых оболочек человека методом оптической когерентной томографии: дис. ...док.биол.наук. М., 2010. 296 с. [Snopina L.B. Morphological evaluation of human mucous membranes by optical coherence tomography: dis. dok.biol.of sciences. M., 2010 — 296 p. In Russian].
29. Cobb M., Hwang J., Upton M., Chen Y., Oelschlagel B., Wood D., Kimmey M., Li X. Imaging of subsquamous Barrett's epithelium with ultrahigh-resolution optical coherence tomography: a histologic correlation study. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(2): 223-30. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.005.
30. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Островский А.Д., Тогонидзе А.А. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии. *Стоматология.* 2012; 4: 20-21. [Rabinovich O.F., Babichenko I.I., Rabinovich I.M., Ostrovski A.D., Togonidze A.A. Improving diagnostics of leukoplakia. *Stomatologia.* 2012; 4: 20-21. In Russian].
31. Hsieh Y., Ho Y., Lee S., Chunag C., Tsai J., Lin K. et al. Dental optical coherence tomography. *Sensors.* 2013; 13: 8928-49. doi: 10.3390/s130708928.
32. Prabhat M., Sudhakar S., Patil K., Mahima V., Srikrishna K. Optical coherence tomography in dentistry: An emerging perspective. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2012; 24: 324-9.
33. Jerjes W., Upile T., Conn B., Betz C.S., Abbas S., Jay A. et al. Oral leukoplakia and erythroplakia subjected to optical coherence tomography: preliminary results. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46: e7.
34. Jung W., Kim J.; Jeon M., Eric J., Chaney E., Charles N., Stewart C., et al. Handheld Optical Coherence Tomography Scanner for Primary Care Diagnostics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58: 741-744. doi: 10.1109/TBME.2010.2096816.
35. Davoudi B., Lindenmaier A., Standish B., Allo G., Bizheva K., Vitkin A. Noninvasive in vivo structural and vascular imaging of human oral tissues with spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2012; 3(5): 826–839. doi: 10.1364/BOE.3.000826.
36. Davoudi B., Gasumova D., Bizheva K., Dinniwel R., Levin W., Vitkin I. Quantitative assessment of oral microstructural and microvascular changes in late oral radiation toxicity, using noninvasive in-vivo optical coherence tomography. *Photonics Lasers Med.* 2016; 5(1), 21-32. doi: 10.1515/plm-2015-002.
37. Wessels R., De Bruin D.M., Faber D., Van Leeuwen T., Van Beurden M., Ruers T. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT). *Lasers Med Sci.* 2014; 29: 1297-1305.
38. Kim J., Brown W., Maher J., Levinson H., Wax A. Functional optical coherence tomography: principles and progress. *Phys Med Biol.* 2015; 60: 211-237. doi: 10.1088/0031-9155/60/10/R211.
39. Hamdoon Z., Jerjes W., Al-Delayme R., McKenzie G., Jay A. et al. Structural validation of oral mucosal tissue using optical coherence tomography. *Head Neck Oncol.* 2012; 4: 29. doi: 10.1186/1758-3284-4-29.
40. Tsai M.T., Lee C.K., Lee H.C., Chen H.M., Chiang C.P., Wang Y.M. et al. Differentiating oral lesions in different carcinogenesis stages with optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2009; 14: 044028.
41. Hamdoon Z., Jerjes W., Upile T., McKenzie G., Jay A., Hopper C. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10(1): 17-27. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.07.005.
42. Lee C.K., Chi T.T., Wu C.T., Tsai M.T., Chiang C.P., Yang C.C. Diagnosis of oral precancer with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2012; 3: 1632-1646. doi: 10.1364/BOE.3.001632.
43. Prashanth P., Chih-Wei Lu, Piyush K, Tuan-Shu Ho, Sheng-Lung H., Pawan K. Optical Coherence Tomography: Emerging In Vivo Optical Biopsy Technique for Oral Cancers. *Oral Cancer Detection.* 2018; 217-237.
44. Литвинова К.С., Рогаткин Д.А., Быченков О.А., Шумский В.И. Хроническая гипоксия как фактор усиления Аутофлуоресценции эндогенных порфиринов в мягких биологических тканях. *SPIE Proc.* 2010; 7547, 7547-0D. [Litvinova K.S., Rogatkin D.A., Bychenkov O.A., Shumskiy V.I. Chronic Hypoxia as a Factor of Enhanced Autofluorescence of Endogenous Porphyrins in Soft Biological Tissues. *SPIE Proc.* 2010; 7547, 7547-0D. In Russian].
45. Лычковская Е.В., Вайс Е.Ф., Салмина А.Б., Салмин В.В. Оптическая биопсия с использованием экзогенных флюорофоров. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 2(92): 5-15. [Lychkovskaya E.V., Vise E.F., Salmina A.B., Salmin V.V. The optical biopsy with the use of exogenous fluorophores. 2015; 2(92): 5-15. In Russian].
46. Гусева И.А., Куликова П.А., Быченков О.А., Рогаткин Д.А., Куликов Д.А., Чурсинова Ю.В. и др. Исследование воздействия ионизирующего излучения на ткани методом лазерной флюоресцентной спектроскопии. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44(2): 165-171. [Guseva I.A., Kulikova P.A., Bychenkov O.A., Rogatkin D.A., Kulikov D.A., Chursinova Y.V., Bobrov M.A. An in vivo study of the effects of ionizing radiation on tissues by laser fluorescence spectroscopy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(2): 165-171. In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-165-171.
47. Shupletsov V., Dremine V., Zherebtsov E., Mezentsev M., Kozlov I., Potapova E. et al. Fluorescence spectroscopy approach for blood influence compensation, *Proc. SPIE 11065, Saratov Fall Meeting 2018: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 110650R.* 2019; doi: 10.1117/12.2522794.
48. Дремин В.В. Аналитический обзор подходов к математическому моделированию флуоресценции биологических тканей. *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии* 2016; 6(320): 92-102. [Dremine V.V. An analytical review of approaches to mathematical modeling of biological tissue fluorescence. *Fundamental and applied problems of engineering and technology.* 2016; 6(320): 92-102. In Russian].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ПИЛОНА

А.В. Миронов^{1*}, И.А. Редько¹, В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

MODERN VIEWS AT THE SURGICAL TREATMENT OF TIBIAL PILON FRACTURES

A.V. Mironov^{1*}, I.A. Redko¹, V.V. Boiarincev²

¹Clinical hospital № 1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: avmtravma@mail.ru

Аннотация

Данная статья представляет собой обзор современных мировых взглядов на подходы хирургическому лечению пациентов с внутрисуставным переломом дистального метаэпифиза большеберцовой кости, переломом пилон.

Ключевые слова: перелом пилон, обзор, внутрисуставные переломы дистального метаэпифиза большеберцовой кости.

Abstract.

The article is an analysis on modern world approaches to the surgical treatment of patients with intra-articular fractures of the distal tibia metaepiphysis, pylon fracture.

Key words: pylon fracture, review, intra-articular distal tibia fractures.

Ссылка для цитирования: Миронов А.В., Редько И.А., Бояринцев В.В. Современные представления об оперативном лечении переломов пилон. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 124-129.

Перелом пилон, внутрисуставной перелом дистального метаэпифиза большеберцовой кости, — тяжелая травма, имеющая многооскольчатый характер и в большинстве случаев сопровождающаяся локальным повреждением мягких тканей разной степени тяжести [1]. Переломы пилон возникают, как правило, в результате воздействия ротационных сил (повреждения низкоэнергетического характера), а также и в результате аксиальной нагрузки (переломы высокоэнергетического характера) [2, 3].

Погружной и чрескостный остеосинтез являются основными вариантами лечения перелома пилон. Оба метода имеют свои особенности, что формирует два лагеря приверженцев той или иной методики [4-8]. Противоречие между желанием снизить травматичность операции и необходимостью хорошей визуализации суставного компонента перелома определяет разногласия в выборе оптимального подхода к лечению данного заболевания [9, 10].

По мнению некоторых авторов, в качестве альтернативы общепринятым методам лечения в ряде случаев может быть применен первичный артродез [5, 11, 12].

Одномоментная фиксация и двухэтапный протокол лечения являются основными концепциями в хирургии внутрисуставного перелома дистального метаэпифиза большеберцовой кости. Однако «идеального» подхода в лечении не существует; незыблемыми принципами остаются: минимальная травматичность, стабильная фиксация и ранняя активизация [13-15].

Метод открытой репозиции и внутренней фиксации (ORIF)

Совершенствование техники погружного остеосинтеза при переломе пилон связано с развитием методов лучевой диагностики, в частности компьютерной томографии, улучшением дизайна пластин, обеспечивающих малотравматичность операции, накоплением научного и практического опыта [16].

ORIF при переломе пилона является стандартной процедурой, характеризующейся хорошей визуализацией, возможностью восполнения дефекта костной ткани и максимального восстановления конгруэнтности суставных поверхностей [1, 5, 17-19].

По данным публикации T.P.Ruedi, M.Allgower, положительные результаты лечения с помощью открытой репозиции и внутренней фиксации достигаются в 74 % случаев [20]. Однако, по мнению других авторов, применение ORIF у пациентов с высокоэнергетичными переломами характеризуется высокой вероятностью неудовлетворительных результатов, что, как правило, связано с недооценкой степени травматизации мягких тканей, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) [14, 21, 22].

Минимально инвазивный остеосинтез (МИО)

Принципами минимально инвазивного остеосинтеза являются бережное отношение к поврежденным структурам и поддержание трофики тканей в зоне повреждения. Хорошие функциональные результаты чаще всего достигаются при внесуставных (43А) и при относительно простых внутрисуставных (43В-С1) переломах обсуждаемой зоны [23, 24].

Ограниченность возможностей закрытой репозиции, невозможность восполнения костного дефекта и полноценного восстановления конгруэнтности суставной площадки большеберцовой кости ограничивают применение метода МИО в случае сложного перелома пилона (43С2-3) [4].

Однако существует альтернативное мнение, что применение миниинвазивной техники лечения возможно при переломах I-II типов по классификации Rüedi-Allgöwer или 43-В1,-В2, 43-С1,-С2 по классификации АО, а в некоторых случаях данную методику также можно применять при переломах АО 43-В3 и -С3 [5].

Некоторые исследователи пытаются расширить возможности миниинвазивного остеосинтеза. Так, Н. Luo рекомендовал применение МИО с применением АВФ-ассистированной репозиции костных отломков в сочетании с интраоперационным артроскопическим контролем дистальной суставной поверхности для пациентов с переломами 43В и 43С1 с умеренным смещением отломков [7]. Таким образом, преимущества метода МИО перед традиционным наkostным остеосинтезом показаны лишь у пациентов с внесуставными переломами или при внутрисуставных переломах с незначительным смещением внутрисуставных фрагментов пилона [4].

По мнению многих авторов, погружной остеосинтез (техники ORIF и МИО) у пациентов с удо-

влетворительным состоянием мягких тканей следует производить в течение первых суток после травмы, что характеризуется хорошими результатами лечения [7, 8, 17, 25, 26].

Чрескостный остеосинтез

Решением проблемы хирургического лечения переломов пилона со значительным повреждением мягких тканей можно считать использование чрескостного остеосинтеза из-за малотравматичности, в некоторых случаях данный метод позволяет стабильно зафиксировать отломки и начать раннюю реабилитацию [1, 27].

Абсолютными показаниями к применению чрескостного остеосинтеза являются переломы пилона со значительным повреждением мягких тканей или предрасположенностью к развитию местных трофических расстройств; обоснованными - раздробленность внутрисуставной поверхности большеберцовой кости, достигающая диафиза большеберцовой кости, с сохранением удовлетворительного стояния отломков, синдром гипокоагуляции, остеопороз; относительными - случаи, когда метод Илизарова не имеет никаких преимуществ перед другими методами оперативного лечения [14].

При достижении и сохранении удовлетворительного положения отломков аппаратный метод лечения остается основным. Критерии удовлетворительного положения отломков: достигнуто восстановление длины и оси малоберцовой и большеберцовой кости; 80% суставной поверхности большеберцовой кости конгруэнтны блоку таранной кости. При отсутствии хотя бы одного из критериев положение костных отломков считается неудовлетворительным и требует открытой репозиции. Сроки фиксации в аппарате наружной фиксации варьируют от 4 до 14 нед [27].

Согласно Джавад Али, частичный демонтаж аппарата в области пяточного полуколысца производят на 4-5-й неделе и разрешают движения в голеностопном суставе без нагрузки. Полное снятие аппарата рекомендовано через 8-10 нед, так как длительная фиксация приводит к консолидации с образованием уступов и впадин, травмирующих таранную кость.

Основными специфическими осложнениями чрескостного остеосинтеза являются: прокалывание спицей сухожилия, повреждение сосудисто-нервных пучков, воспаление мягких тканей вокруг спиц.

Большими преимуществами чрескостного остеосинтеза являются меньшая продолжительность пребывания в стационаре и меньшая интраоперационная кровопотеря. К недостаткам метода относится ограниченная возможность репозиции.

Учитывая сложность предоперационного планирования, компоновки и сборки аппарата, необходимость динамического наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде, в современной практической медицине метод чрескостного остеосинтеза используется небольшим числом хирургов.

Двухэтапное лечение

Трудности в выборе правильной тактики и метода лечения связаны с неудовлетворительным состоянием мягких тканей в зоне перелома, в связи с формированием посттравматического отека, приводящего к нарушению трофики окружающих тканей за счет развития внутритканевого гипертензивного синдрома [28].

На фоне локальных изменений возможно образование геморрагического буллезного дерматита и даже некрозов, что приводит к невозможности использования хирургических методов лечения [17, 29].

В первые часы после травмы, если отек невыраженный и состояние мягких тканей расценивается как удовлетворительное, выполняют погружной остеосинтез. В тех же случаях, когда время упущено, рекомендуется применять аппарат Илизарова [30, 31].

Неудовлетворенность высоким уровнем осложнений, связанных с изначальным состоянием мягких тканей, послужила стимулом к разработке нового метода лечения, используемого в современной врачебной практике и именуемого концепцией двухэтапного лечения переломов [15, 18, 33–35, 39].

При использовании данного метода на первом этапе следует произвести восстановление оси голени и фиксацию отломков, первичную хирургическую обработку ран, что благоприятно сказывается на нормализации состояния мягких тканей [36, 37]. Длительность первого этапа варьирует от 3 до 28 дней, что связано с компенсацией, развивающейся на фоне повреждения микроциркуляторной сети сосудов, локальной тканевой гипоксии и ацидоза [34]. Появление морщинистости на коже в области перелома («wrinkle sign» или «wrinkle test», «симптом появления морщинок») свидетельствует о регрессе патологических процессов в мягких тканях и готовности ко второму этапу лечения [36]. На втором этапе необходимо выполнить окончательную фиксацию перелома методом чрескостного или погружного остеосинтеза.

Двухэтапный протокол лечения считается эффективным при лечении высокоэнергетических внутрисуставных переломов пилона, при этом используются различные варианты внеш-

них фиксаторов с отличающимися характеристиками [4, 11].

Тем не менее данный подход имеет ряд недостатков. Во-первых, применение аппарата наружной фиксации для временной фиксации препятствует ранней разработке движений в голеностопном суставе, что ухудшает трофику суставной поверхности большеберцовой кости. Во-вторых, при применении стержневых аппаратов элементы, проходящие через мягкие ткани в кость, представляют собой потенциальное «слабое место» для возникновения хирургической инфекции. В-третьих, за время между первым и вторым этапом лечения мягкие ткани часто теряют эластичность, что в последующем требует расширения операционных доступов при погружном остеосинтезе [37].

Публикации о раннем погружном и чрескостном остеосинтезе в качестве основного метода лечения немногочисленны, однако многие авторы считают возможным применение погружного остеосинтеза в течение первых двух суток с момента травмы при хорошем состоянии кожных покровов и умеренном отеке [38].

По мнению М. Leonard, выполнение погружного малоинвазивного остеосинтеза допустимо в течение 36 ч с момента травмы и позволяет выполнить малотравматичную репозицию [39]. По данным Т.О. White, выполнявшего открытую репозицию и внутреннюю фиксацию в течение 48 ч после травмы у 95 пациентов с полными внутрисуставными переломами 43С, частота осложнений не превышает 6 %, что свидетельствует о возможности применения одноэтапного протокола лечения [26].

А.Д. Duckworth и соавт. сравнили результаты лечения пациентов с переломами пилона с использованием метода первичной открытой репозиции и внутренней фиксации и двухэтапного метода. В раннем послеоперационном периоде частота инфекционных осложнений превалировала в группе, пролеченной согласно двухэтапному протоколу. Отдаленные результаты, оцененные через 6 лет после травмы, в обеих группах были сопоставимы [25].

Minator Sajjadi М. в 2018 г. провел сравнительный анализ по частоте развития инфекционных осложнений, нарушению консолидации, болевому синдрому, срокам пребывания в стационаре у пациентов с полными внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости без тяжелого повреждения мягких тканей, которым было выполнено лечение с помощью двухэтапного протокола и ранней открытой репозиции с внутренней фиксацией соответственно. Отдаленные результаты оценены по шкале AOFAS. Часто-

та развития осложнений в обеих группах признана одинаковой, а результаты лечения сопоставимы. Minator Sajjadi M. рекомендует использовать одноэтапный протокол лечения с применением открытой репозиции и внутренней фиксации у пациентов с переломами типа 43C с удовлетворительным состоянием мягких тканей, соответствующим 0-2 степени по Tscherne. Оперативное лечение в таком случае необходимо выполнить в течение первых 24 ч с момента травмы [8].

Заключение

Двухэтапный протокол лечения с отсроченным погружным остеосинтезом должен был решить проблему высокой частоты осложнений при лечении внутрисуставного перелома дистального метаэпифиза большеберцовой кости. Тем не менее имеются данные, свидетельствующие о равнозначности использования двухэтапного протокола и раннего одномоментного остеосинтеза [8, 25].

Применение двухэтапного протокола лечения является общепризнанным и характеризуется высоким показателем удовлетворительных результатов у пациентов с полными внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости с тяжелым повреждением мягких тканей и при множественной травме, когда требуется отсрочить этап окончательной фиксации. Одноэтапное лечение с применением погружного остеосинтеза при тяжелых переломах пилона с удовлетворительным состоянием мягких тканей также применяется в клинической практике и дает хорошие результаты [40]. Y.C. Meng при сравнении погружного и чрескостного остеосинтеза не установил достоверных различий по срокам консолидации, частоте развития инфекционных осложнений и посттравматического артроза [41, 42].

Необходимость качественной репозиции, сроки оперативного лечения, возросшие затраты на здравоохранение, опасность развития инфекции в зоне проведения опорной части внешнего фиксатора побудили многих хирургов вернуться к принципу ранней окончательной внутренней фиксации [40].

Нами проведен анализ лечения 94 пациентов с переломом пилона согласно одноэтапной схеме лечения на основании разработанного нами алгоритма. При решении вопроса о выборе метода лечения имеет значение анализ общего состояния пациента, сопутствующей патологии, степени повреждения мягких тканей и характера перелома. Для полноценного представления о структуре перелома — количество и величина фрагментов, наличие свободных костных отломков, зоны импрессии — необходимо выполнение компью-

терной томографии. Лечение внутрисуставного перелома дистального метаэпифиза большеберцовой кости рекомендуется производить одномоментно в ранние сроки после травмы — 1-2 сут. В основном с целью максимального восстановления конгруэнтности суставной поверхности рекомендовано применение метода открытой репозиции и внутренней фиксации. Однако при тяжелом общем состоянии пациентов, выявлении синдрома гипокоагуляции, остеопороза, при открытых переломах, тяжелом закрытом повреждении мягких тканей, трофических расстройствах в нижних конечностях, а также многооскольчатых переломах с сохранением конгруэнтности суставной поверхности и при распространении на диафиз с минимальным смещением рекомендуется применять чрескостный остеосинтез. При выборе оптимального оперативного доступа в случае погружного остеосинтеза целесообразно ориентироваться на данные компьютерной томографии, проанализированной в соответствии с классификацией Tang, и выделить наиболее поврежденной колонны. Возможность выполнения желаемого доступа зависит от состояния мягких тканей в зоне предполагаемого разреза. Хорошие и отличные отдаленные результаты лечения (в 84.5 % через 1.5-2 года и 75 % через 4-5 лет по шкале AOFAS) свидетельствуют о возможности и целесообразности применения одноэтапного протокола лечения пациентов с переломами пилона.

Литература

1. Антониади Ю.В. Организация специализированной хирургической помощи пациентам с около- и внутрисуставными переломами костей нижних конечностей. *Гений ортопедии*. 2018; 2: 126-133. [Antoniadi Yu.V. Organization of specialized surgical care for patients with near- and intra-articular fractures of the lower extremities. *The genius of orthopedics*. 2018; 2: 126-133. In Russian].
2. Беккер Ю.Н., Митрошин А.Н., Лемин М.С., Нестеров С.А. Моделирование и проектирование динамического фиксатора для восстановления дистального межберцового синдесмоза. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2015; 4(16): 12-19. [Becker Yu.N., Mitroshin A.N., Lemin M.S., Nesterov S.A. Modeling and designing of a dynamic fixator for restoration of distal tibiofibular syndesmosis. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2015; 4 (16): 12-19. In Russian].
3. Помогаева Е.В. Вопросы терминологии и классификации внутрисуставных переломов дистального отдела костей голени. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015; 4: 132-138. [Pomogaeva E.V. Questions of terminology and classification of intraarticular fractures of the distal leg bones. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2015; 4: 132-138. In Russian].
4. Бельский И.Г., Майоров Б.А., Кочиш А.Ю., Усенов М.Б. Современные взгляды на оперативное лечение пациентов с переломами пилона. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 4: 243. [Belenky I.G., Mayorov B.A., Kochish A.Yu., Usenov M.B. Modern views on the surgical treatment of patients with pylon fractures. *Modern problems of science and education*. 2018; 4: 243. In Russian].

5. Слостин В.В., Ключкин И.Ю., Филиппов О.П., Боголюбский Ю.А. Внутрисуставные переломы дистального отдела большеберцовой кости: эволюция взглядов на хирургическое лечение (обзор литературы). Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2015; (3): 23-29. [Slastin V.V., Klyukvin I.Yu., Filippov O.P., Bogolyubsky Yu.A. Intra-articular fractures of the distal tibia: evolution of views on surgical treatment. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2015; (3): 23-29. In Russian].
6. Хоминец В.В., Михайлов С.В., Шаповалов В.М. Переломы дистального отдела костей голени (механизм, диагностика, принципы консервативного и оперативного лечения), 2-е изд. СПб.: Синтез Бук; 2016. с. 168. [Khominec V.V., Mikhailov S.V., Shapovalov V.M. Fractures of the distal leg bones (mechanism, diagnosis, principles of conservative and surgical treatment), 2nd ed. Saint-Petersburg: Synthesis Beech; 2016. p. 168. In Russian].
7. Luo H., Chen L., Liu K., Peng S., Zhang J., Yi Y. Minimally invasive treatment of tibial pilon fractures through arthroscopy and external fixator-assisted reduction. Springerplus 2016; 5(1):1923.
8. Minator Sajjadi M.; Ebrahimpour A.; Okhovatpour M.A.; Karimi A.; Zandi R.; Sharifzadeh A. The Outcomes of Pilon Fracture Treatment: Primary Open Reduction and Internal Fixation Versus Two-stage. Arch Bone Jt Surg 2018; 6(5): 412-419.
9. Assal M., Ray A., Stern R. Strategies for surgical approaches in open reduction internal fixation of pilon fractures. J Orthop Trauma. 2015; 29 (2): 69-79. doi: 10.1097/BOT.0000000000000218.
10. Jia S.H., Huang C.L., Xu H.M., Gong S.L. Surgical treatment for posterior pilon fracture through posterolateral approach. Zhongguo Gu Shang. 2016; 29(6): 557-60.
11. Bonato L.J., Edwards E.R., Gosling C.M., Hau R., Hofstee D.J., Shuen A. et al. Patient reported health related quality of life early outcomes at 12 months after surgically managed tibial plafond fracture. Injury. 2017; 48 (4): 946-953. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.012.
12. Ho B, Ketz J. Primary arthrodesis for tibial pilon fractures. Foot Ankle Clin. 2017; 22(1):147-161. doi: 10.1016/j.fcl.2016.09.010.
13. Васюк В.Л., Коваль О.А. Закрытый малоинвазивный остеосинтез эпиметафизарных переломов дистального отдела костей голени. Травма. 2018; 5 (19): 106-117. [Vasyuk V.L., Koval O.A. Closed minimally invasive osteosynthesis of epimetaphyseal fractures of the distal leg bones. Injury. 2018; 5(19): 106-117. In Russian].
14. Львов С.Е., Али Д., Артемьев А.А., Писарев В.В., Васин И.В. Алгоритм остеосинтеза оскольчатых переломов дистального метаэпифиза большеберцовой кости. Гений ортопедии. 2011;(3):12-16. [Lvov S.E., Ali D., Artemiyev A.A., Pisarev V.V., Vasin I.V. Algorithm of osteosynthesis of intraarticular comminuted fractures of distal tibial meta-epiphysis. Genij ortopedii. 2011;(3):12-16. In Russian].
15. Якимов Л. А., Слияков Л. Ю., Кашеев А. А., Симонян А. Г., Наниев С. О. Современное состояние проблемы лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости (Обзор литературы). Кафедра травматологии и ортопедии. 2017; 3(29): 74-81. [Yakimov L.A., Slinyakov L.Yu., Kashcheev A.A., Simonyan A.G., Naniev S.O. Current state of the problem of treatment of patients with severe intraarticular fractures of the distal metaepiphysis of the tibia (Literature review). Department of Traumatology and Orthopedics. 2017; 3 (29): 74-81. In Russian].
16. Tang X., Liu L., Tu C.Q., Li J., Li Q., Pei F.X. Comparison of early and delayed open reduction and internal fixation for treating closed tibial pilon fractures. Foot Ankle Int. 2014; 35(7): 657-64. doi: 10.1177/1071100714534214.
17. Хоминец В.В., Кудяшев А.Л., Печкуров А.Л., Федотов А.О., Наниев С.О. Сравнительный анализ результатов лечения пострадавших с переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости типов В и С. Травматология и ортопедия России. 2017; 3(23): 69-79. [Khominec V.V., Kudyashev A.L., Pechkurov A.L., Fedotov A.O., Naniev S.O. Comparative analysis of the results of treatment of patients with fractures of the distal metaepiphysis of the tibia type B and C. Traumatology and orthopedics of Russia. 2017; 3 (23): 69-79. In Russian].
18. McCann P.A., Jackson M., Mitchell S.T., Atkins R.M. Complications of definitive open reduction and internal fixation of pilon fractures of the distal tibia. Int. Orthop. 2011; 35(3): 413-8. doi: 10.1007/s00264-010-1005-9.
19. Кутенов С.М., Волокитина Е.А., Помогаева Е.В., Антониади Ю.В., Двухэтапный метод лечения внутрисуставных переломов дистального отдела костей голени. Гений ортопедии. 2016; 3: 21-26. [Kutepov S.M., Volokitina E.A., Potomogaeva E.V., Antoniadu Yu.V., Two-stage method of treatment of intraarticular fractures of the distal leg bones. The genius of orthopedics. 2016; 3: 21-26. In Russian].
20. Rüedi T.P. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint results: 9 years after open reduction. J Injury. 1973; 5(2):130-4.
21. Balioglu M.B., Akman Y.E., Bahar H., Albayrak A. Treatment of malreduced pilon fracture: A case report and result in the long-term follow-up. Int J Surg Case Rep. 2016; 19: 82-6. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.12.024.
22. Hasenboehler E., Rikli D., Babst R. Locking compression plate with minimally invasive plate osteosynthesis in diaphyseal and distal tibial fracture: A retrospective study of 32 patients. Injury. 2007; 38(3): 365-70.
23. Paluvadi S.V., Lal H., Mittal D., Vidyarthi K. Management of fractures of the distal third tibia by minimally invasive plate osteosynthesis – A prospective series of 50 patients. J Clin Orthop Trauma. 2014; 5(3): 129-36. doi: 10.1016/j.jcot.2014.07.010.
24. Wang Z., Qu W., Liu T., Zhou Z., Zhao Z., Wang D., Cheng L. A two-stage protocol with vacuum sealing drainage for the treatment of type C pilon fractures. J Foot Ankle Surg. 2016; 55(5): 1117-20.
25. Duckworth A.D., Jefferies J.G., Clement N.D., White T.O.. Type C tibial pilon fractures. Short- and long-term outcome following operative intervention. Bone Joint J. 2016; 98-B(8):1106-11.
26. White T.O., Guy P., Cooke C.J., Kennedy S.A., Droll K.P., Blachut P.A. et al. The results of early primary open reduction and internal fixation for treatment of OTA 43.C-type tibial pilon fractures: a cohort study. J. Orthop. Trauma. 2010; 24 (12): 757-63. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181d04bc0.
27. Сысенко Ю.М., Смелышев К.Н. Возможности чрескостного остеосинтеза при лечении больных с внутрисуставными переломами дистального эпиметафиза большеберцовой кости. Гений ортопедии. 2003; 2: 51-53. [Sysenko Yu.M., Smelyshev K.N. Possibilities of transosseous osteosynthesis in the treatment of patients with intraarticular fractures of the distal tibia epimetaphysis. The genius of orthopedics. 2003; 2: 51-53. In Russian].
28. Viberg B., Kleven S., Hamborg-Petersen E., Skov O. Complications and functional outcome after fixation of distal tibia fractures with locking plate – A multicentre study. Injury. 2016; 47(7):1514-8. doi: 10.1016/j.injury.2016.04.025.
29. Dai C.H., Sun J., Chen K. Q., Zhang H.B. Omnidirectional internal fixation by double approaches for treating Rüedi-Allgöwer type III pilon fractures. J. Foot Ankle Surg. 2017; 56 (4): 756-761. doi: 10.1053/j.jfas.2017.02.012.
30. Артемьев А.А., Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Абакиров М.Д., Плетнев В.В. Внешний остеосинтез по Илизарову как метод окончательной фиксации сложных переломов голеностопного сустава. Клиническая практика. 2015; 1(21): 10-16. [Artemiyev A.A., Zagorodni N.V., Ivashkin A.N., Abakirov M.D., Pletnev V.V. External osteosynthesis according to Ilizarov as a method of final fixation of complex fractures of the ankle joint. Clinical practice. 2015; 1 (21): 10-16. In Russian].
31. Зырянов С.Я., Пантелеев В.А., Торопов Е.В. и др. Чрескостный остеосинтез при пилон-переломе. Биомедицинский журн. Medline.ru. 2005; 6: 121-122. [Zyryanov S.Ya. et al. Transosseous osteosynthesis in a pilon fracture. Biomedical journal. Medline.ru. 2005; 6: 121-122. In Russian].

32. Кутепов С.М., Волокитина Е.А., Гилев М.В., Антониади Ю.В., Помогаева Е.В. Аугментация костных дефектов дистального отдела большеберцовой кости синтетическим b-трикальций фосфатом и ксенопластическим материалом «Остеоматрикс» при хирургическом лечении внутрисуставных импрессионных переломов. *Гений ортопедии*. 2016; 3: 14–20. [Kutepov S.M., Volokitina E.A., Gilev M.V., Antoniadu Yu.V., Pomogaeva E.V. Augmentation of bone defects in the distal tibia with synthetic b-tricalcium phosphate and Osteomatrix xenoplastic material in the surgical treatment of intraarticular impression fractures. *The genius of orthopedics*. 2016; 3: 14–20. In Russian].
33. Borges V.Q., Moraes L.V.M., Ferraz G.F., Stefani K.C. AO type 43C tibial fractures: what factors influence functional outcomes? *Sci J Foot Ankle*. 2018; 12(3): 233–39. doi: 10.30795/scijfootankle.2018.v12.817
34. Carbonell-Escobar R., Rubio-Suarez J.C., Ibarzabal-Gil A., Rodriguez-Merchan E.C. Analysis of the variables affecting outcome in fractures of the tibial pilon treated by open reduction and internal fixation. *J. Clin Orthop Trauma*. 2017; 8(4): 332–338. doi: 10.1016/j.jcot.2017.05.014.
35. Martín O.F., Acosta P.Z., Castrillo A.V., Martín Ferrero M. A., De la Red Gallego M.A. Tibial pilon fractures. *J S M Foot Ankle*. 2016; 1(1): 1001.
36. Chan R., Taylor B.C., Gentile J. Optimal management of high-energy pilon fractures. *Orthopedics*. 2015; 38 (8):e708–14.
37. Tarkin I.S., Clare M.P., Marcantonio A., Pape H.C. An update on the management of high-energy pilon fractures. *Injury*. 2008; 39(2):142–54.
38. Kulkarni G.S. *Textbook of Orthopedics and Trauma* (4 Vols Set), 2nd ed. London: Jaypee Brothers Medical Pub; 2009. p. 1090.
39. Leonard M., Magill P., Khayyat G. Minimally-invasive treatment of high velocity intra-articular fractures of the distal tibia. *Int. Orthop*. 2009; 33(4): 1149–53.
40. Bear J., Rollick N., Helfet D. Evolution in Management of Tibial Pilon Fractures. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018; 11(4): 537–545. doi: 10.1007/s12178-018-9519-7.
41. Imren Y., Desteli E.E., Erdil M., Ceylan H.H., Tuncay I., Sen C. Mid-Term results of minimally invasive plate osteosynthesis and circular external fixation in the treatment of complex distal tibia fractures. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017; 107(1): 3–10.
42. Meng Y.C., Zhou X.H. External fixation versus open reduction and internal fixation for tibial pilon fractures: A meta-analysis based on observational studies. *Chinese Journal of Traumatology*. 2016; 19(5): 278–282.

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ

В.И. Шмырев¹, С.М. Крыжановский^{1*}, И.К. Шаронова², И.Е. Каленова¹, М.А. Самушия¹, И.К. Иосава¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

NEW RECOMMENDATIONS ON THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AT THE EARLY STAGE

V.I.Shmyrev¹, S.M.Kryzhanovskiy^{1*}, I.K. Sharonova², I.E.Kalenova¹, M.A. Samushiya¹, I.K. Iosava¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Center of the Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Представлен обзор основных изменений (2019) в рекомендациях, изданных Американской кардиологической ассоциацией и Ассоциацией по инсульту, по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом в раннем периоде (2013 и 2018 г.). Цель настоящих рекомендаций в том, чтобы представить обновленный набор рекомендаций для врачей-клиницистов, напрямую связанных с ведением взрослых пациентов с острым ишемическим инсультом, а также для специалистов смежных отраслей здравоохранения. Описаны мероприятия по ранней профилактике повторного инсульта. Рекомендации основаны на имеющихся в настоящее время данных с учетом степени доказательности.

Ключевые слова: инсульт, острый ишемический инсульт, лечение, вторичная профилактика, руководство.

Abstract

The authors present an overview of key changes (2019) in the Guidelines issued by American Heart Association and Stroke Association for the early management of patients with acute ischemic stroke in 2013 and 2018. The Guidelines are aimed to provide up-to-date recommendations for physicians as well as for allied health professionals who are directly involved into the management of adult patients with acute ischemic stroke. Measures for early prevention of recurrent attacks of ischemic stroke are described. The recommendations were developed on principles of modern evidence-based medicine.

Key words: stroke, acute ischemic stroke, treatment, secondary prevention, Guidelines.

Ссылка для цитирования: Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Шаронова И.К., Каленова И.Е., Самушия М.А., Иосава И.К. Новые рекомендации по лечению больных с ишемическим инсультом в раннем периоде. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 130-135.

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительной утратой трудоспособности и инвалидизацией. По экспертным данным ВОЗ, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. По данным мировой статистики, в 2016 г. в мире проживало 80 млн человек с последствиями инсульта. Большинство из них (более 60 %) - люди моложе 70 лет. Также важно, что основная часть ударной нагрузки (в терминах нетрудоспособности и смертности) прихо-

дится на развивающиеся страны (75 и 81 % соответственно) и различие между развитыми и развивающимися странами растет [1].

В связи с особым вниманием к данной теме появились обновленные рекомендации (октябрь 2019 г.) по ведению и профилактике инсульта, предложенные Американской ассоциацией кардиологов и Ассоциацией по инсульту (American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) [2]. Цель данных рекомендаций - предоставить обновленный полноценный набор рекомендаций в одном документе по ведению острого ишемиче-

ского инсульта. Это руководство заменяет рекомендации 2013 г. и представляет собой обновленные рекомендации 2018 г. Целевой аудиторией являются врачи поликлинического звена, скорой помощи, администраторы больниц. Подробно описывается догоспитальный этап помощи, экстремальная и срочная оценка и лечение с внутривенной и внутриаартериальной терапией и внутрибольничным ведением, включая вторичные профилактические меры, которые проводятся в течение первых 2 нед. В обновленной версии содержатся рекомендации, основанные на имеющихся в настоящее время данных, которые помогут врачам в лечении взрослого пациента с острым ишемическим инсультом. По тексту приведен класс рекомендаций (class of recommendation - COR) и уровень (качество) доказательности (level of evidence- LOE) степень, где А- самая высокая степень доказательности и уровень С-ЕО- мнение экспертов.

Новое в организации догоспитальной помощи пациентам с инсультом

Мероприятия по ведению инсульта должны начинаться на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Среди таких мероприятий следует выделить информирование населения и медицинских работников о симптомах инсульта и необходимости немедленного вызова скорой медицинской помощи. Пациент с клинической картиной инсульта должен быть в порядке приоритета доставлен в стационар, подготовленный для приема пациентов с инсультом (COR I, LOE B-NR). При этом, если у пациента имеются признаки тромбоза крупной мозговой артерии, рекомендуется доставить такого больного в сосудистый центр, где возможно проведение тромбэкстракции при ишемическом инсульте (COR IIb, LOE C-ED).

Сосудистые центры должны проходить независимую внешнюю сертификацию и иметь протокол ведения пациента с острым инсультом (COR I, LOE B-NR). Диагностикой и лечением инсульта в сосудистом центре должна заниматься мультидисциплинарная бригада, которая должна включать в себя врачей, медицинских сестер, лаборантов, специалистов по реабилитации, лечебной физкультуре, логопеда, прошедших специальное обучение по особенностям ведения пациентов с инсультом (COR I, LOE B-NR). Разработка и внедрение программ симуляционного обучения мультидисциплинарных инсультных бригад увеличивают безопасность тромболитической терапии. Целью такого обучения является уменьшение времени от «двери до иглы» в случае тромболитической терапии и времени «от двери до пункции» бедренной артерии в случае тромбэкстракции (COR I, LOE A).

Ввиду того что время в реперфузионном лечении инсульта имеет первостепенное значение, в последнее время активно развиваются телемедицинские технологии. У врача появилась возможность связаться с помощью телемедицинских технологий с региональным сосудистым центром и получить консультацию по возможности проведения тромболитизиса на месте (COR IIa, LOE B-R), необходимости дальнейшей транспортировки для проведения тромбэкстракции, а также тактике ведения больного с ишемическим инсультом (COR IIb, LOE B-NR).

Новое в обследовании пациента при поступлении в стационар

При первичном осмотре обязательной является оценка пациента по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (COR I, LOE B-NR), модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale – mRS). Такая оценка позволяет объективизировать неврологический статус пациента, помогает в принятии решения относительно реперфузионной тактики, а также динамическом наблюдении за больным с инсультом.

Всем пациентам с острым инсультом должна быть проведена нейровизуализация КТ или МРТ головного мозга (COR I, LOE A). Проведение КТ головного мозга эффективно позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние (COR I, LOE A), МРТ головного мозга также исключает внутримозговую гематому (COR I, LOE B-NR). Проведение КТ-ангиографии, КТ-перфузии или МРТ с режимом диффузно-взвешенных изображений (DWI), а также МР-перфузия рекомендуются отобранным пациентам (COR I, LOE A). Кроме того, проведение таких исследований (КТ-, МР-ангиография мозговых артерий, КТ-, МР-перфузия головного мозга) не должно задерживать введение фибринолитика (COR I, LOE B-NR).

Новое в реперфузионных методах лечения

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного ишемическому инсульту во сне (Wake up trial), в которое были включены 503 пациента с ишемическим инсультом, случившимся во сне и неизвестным временем начала симптоматики (более 4.5 ч от начала симптоматики). Этим пациентам было проведено МРТ-исследование с режимами МРТ диффузно-взвешенных изображений (DWI) и FLAIR, на основании которого рассчитывался коэффициент несоответствия (mismatch) между наличием измененного сигнала в режиме DWI и нормальным FLAIR [3]. Оценка по шкале NIHSS в среднем 6 баллов, среднее время от момента, когда пациента видели без симпто-

матики, составило 10 ч. Отобранным на основании MPT mismatch больным был проведен тромболизис по стандартному протоколу. Хороший исход по модифицированной шкале Рэнкина (от 0 до 1 балла) был выявлен у 53.3 % пациентов в группе тромболизиса и у 41.8 % в группе плацебо ($p=0.02$). Рекомендуется проведение системного тромболизиса у пациентов, проснувшихся с симптоматикой инсульта, с наличием MPT-несоответствия (mismatch), уровень доказательности (COR II а, LOE B-R).

Тромбэкстракция при ишемическом инсульте с наличием окклюзии крупных мозговых сосудов (large vessel occlusion – LVO) зарекомендовала себя как эффективный метод исследования, что было подтверждено несколькими крупными клиническими исследованиями в рамках 6-часового окна (HERMES, MR CLEAN) и в рамках 12 ч ESCAPE.

В исследовании EXTEND-IA оценивалась эффективность и безопасность проведения тромбэкстракции (в рамках 6-часового окна) после процедуры тромболизиса (до 4.5 ч) у пациентов с ишемическим инсультом [4]. В данном исследовании основной группе был проведен тромболизис с последующей тромбэкстракцией, а контрольной группе пациентов – только тромболизис. У пациентов основной группы (тромболизис+тромбэкстракция) хороший неврологический исход (mRS 0–2 балла) через 3 мес. был у 71% пациентов по сравнению с группой тромболизиса, в которой хороший неврологический исход отмечался у 40% пациентов ($p=0.01$).

Революция в лечении инсульта произошла после публикации результатов DEFUSE III и DOWN trial. Результаты проведенных исследований DOWN trial и DEFUSE III доказали эффективность и безопасность проведения тромбэкстракции при ишемическом инсульте за рамками 6-часового окна и до 24 ч от момента развития первых симптомов инсульта, уровни доказательности для периода 6–16 ч (COR I, LOE A), периода 16–24 ч (COR II а, LOE B-R).

При отборе пациентов для проведения тромбэкстракции за рамками 6 ч следует учитывать критерии включения пациентов в вышеупомянутые исследования.

Пациенты в исследовании DOWN trial соответствовали следующим критериям [5]:

- неврологический дефицит по NIHSS > 10 баллов;
- время от начала симптомов ишемического инсульта от 6 до 24 ч (время от начала первых симптомов инсульта до пункции бедренной артерии);

- включены только те пациенты, у которых не проводился тромболизис;

- отсутствие исходно грубого неврологического дефицита (mRS до развития симптомов инсульта ≤ 1 балла);

- размер инфаркта не более 1/3 территории бассейна средней мозговой артерии (СМА);

- наличие интракраниальной окклюзии внутренней сонной артерии или M1-сегмента СМА;

- наличие несовпадения между клиническим дефицитом и зоной ядра (core zone) по данным нейровизуализации.

В зависимости от возраста уровень несоответствия (mismatch) был следующим:

- - 80 лет и старше: NIHSS ≥ 10 баллов и размер инфаркта < 21 мл;

- - моложе 80 лет: NIHSS 10–19 баллов и размер инфаркта менее 31 мл;

- - возраст моложе 80 лет: NIHSS ≥ 20 баллов и размер инфаркта менее 51 мл.

Пациенты в исследовании DEFUSE 3 соответствовали следующим критериям [6]:

- неврологический дефицит по NIHSS > 6 баллов;

- время от начала симптомов ишемического инсульта от 6 до 16 ч (время от начала первых симптомов инсульта до пункции бедренной артерии);

- отсутствие исходно грубого неврологического дефицита (mRS до развития симптомов инсульта ≤ 2 баллов);

- наличие экстра- либо интракраниальной окклюзии внутренней сонной артерии или M1-сегмента СМА по данным КТ- или МР-ангиографии;

- наличие несоответствия (mismatch) по данным КТ или МРТ-перфузии с зоной ядра менее 70 мл, коэффициентом несоответствия (mismatch ratio) > 1.8 (объем зоны пенумбры, разделенный на объем зоны ядра), а также объемом несоответствия (для расчета из объема пенумбры следует вычесть объем ядра) > 15 мл.

С целью облегчения и ускорения расчетов объемов зоны пенумбры и инфаркта и их соотношения существует дополнительное программное обеспечение, позволяющее автоматизировать данный процесс (системы OLEA, RAPID).

Установлено значимое улучшение благоприятного функционального исхода в группе эндоваскулярного лечения по сравнению с контрольной группой. Результаты некоторых исследований представлены на рисунке.

Выбор анестезиологического пособия во время тромбэкстракции будет зависеть от индивидуальных особенностей пациента и опыта конкретной

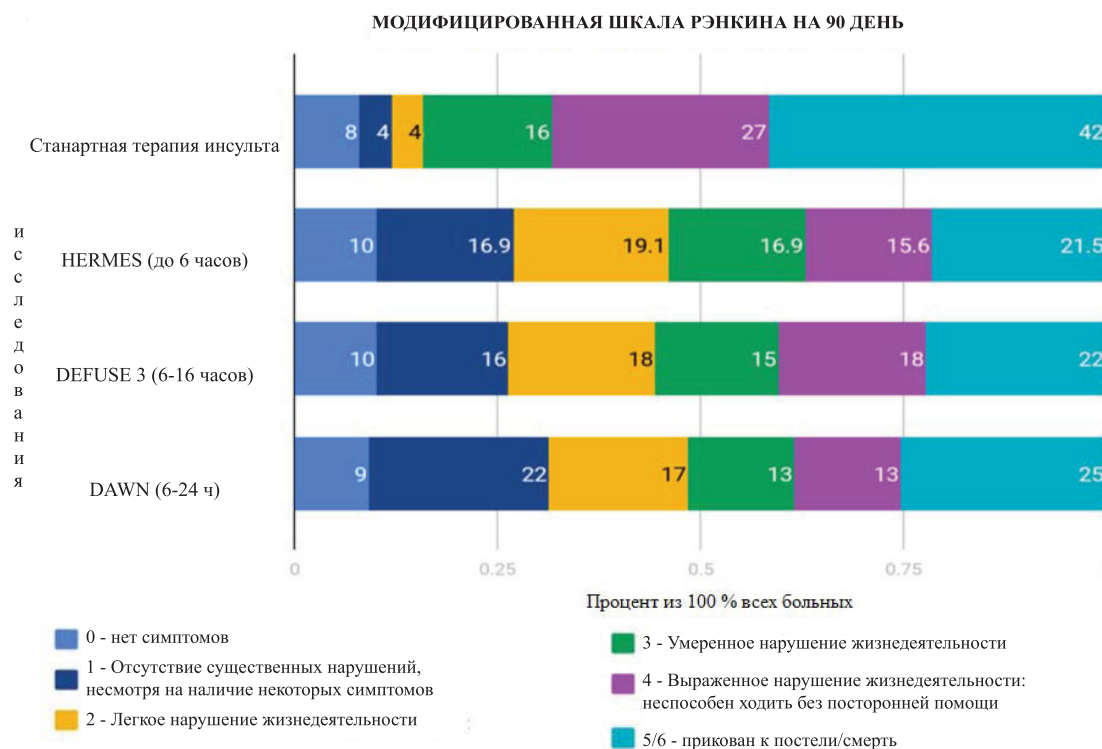


Рисунок. Результаты эндоваскулярного лечения в зависимости от срока лечения по сравнению со стандартной терапией.

клиники (COR II b, LOE B-R). На данный момент методами выбора являются местная анестезия при наличии контакта с пациентом, отсутствии признаков дыхательной недостаточности или тотальная внутривенная анестезия у пациентов с угнетением сознания, наличием нарушений дыхания, психомоторного возбуждения. Во время проведения анестезиологического пособия следует избегать резких скачков артериального давления, недопустимы также снижение сатурации ниже 95%, так как это может отрицательно сказаться на клиническом исходе.

После тромбэкстракции рекомендуется поддержание уровня артериального давления не выше 180/105 мм рт.ст. в течение 24 ч после завершения тромбэкстракции (COR II b, LOE B-NR).

Проведение внутриаартериального (селективного) тромболиза на данный момент возможно лишь у тщательно отобранных пациентов с наличием противопоказаний для внутривенного введения фибринолитика (COR II b, LOE C-EO).

Ангиопластика и стентирование или каротидная эндартерэктомия в острейшем периоде инсульта возможны в случае наличия больших размеров пенумбры и малых размеров ядра при наличии критического стеноза или окклюзии сонной артерии (COR II b, LOE B-NR).

Применение стентирования или каротидной эндартерэктомии у пациентов с нестабильным неврологическим статусом (инсульт в ходу) не имеет убедительной доказательной базы (COR II b, LOE B-NR).

Новое в интенсивной терапии в острейшем периоде

Уровень артериального давления у пациентов после проведенного реперфузионного лечения (тромболизис и/или тромбэкстракция) должен быть не выше 180/105 мм рт.ст. в течение первых 24 ч (COR I, LOE B-R).

У пациентов с АД $\geq 220/120$ мм рт.ст., не получавших реперфузионного лечения, польза снижения АД в период от начала до 48-72 ч неизвестна. Возможно, целесообразно снижение АД на 15% в первые 24 ч от начала инсульта (COR IIb, LOE C-EO).

У пациентов с АД $\leq 220/120$ мм рт.ст., не получавших реперфузионного лечения, снижение АД в период первых 48-72 ч не снижает летальность и не улучшает функциональный исход (COR III, LOE A).

При повышении температуры более 38 °C показано ее снижение (COR I, LOE C). У пациентов с острым ишемическим инсультом польза терапевтической гипотермии неизвестна, проводятся клинические исследования (COR IIb, LOE B-R).

В заключение следует отметить, что от правильно принятого решения о тактике реперфузионного лечения и интенсивной терапии в острейшем периоде ишемического инсульта во многом зависит исход заболевания.

Шестой раздел рекомендаций посвящен мерам вторичной профилактики. В руководстве переоценены рекомендации, упомянутые в руководстве

Американской ассоциации от 2014, 2017 и 2018 гг. Авторы отмечают, что руководства по отдельным направлениям постоянно пересматриваются и следует использовать более современные рекомендации. Проанализированы основные методы обследования (нейровизуализация, лабораторные, ультразвуковые методы диагностики), а также терапевтические методы интервенции. Включены новые рекомендации: в течение 24 ч рекомендуется визуализация шейных отделов каротидных артерий сосудов головного мозга у пациентов с острым инсультом (0–2 балла по шкале Рэнкина) для решения вопроса о проведении стентирования или КАЭ (COR I, LOE B-NR). По мнению экспертов, для профилактики повторного инсульта использование МРТ головного мозга и визуализация сосудов головного мозга могут быть обоснованы только у определенной категории пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ), чтобы получить дополнительную информацию с целью отбора пациентов для выбора соответствующих мер по вторичной профилактике инсульта, в частности об интенсивности антиагрегантной терапии (COR IIa, LOE C-EO). При этом эффективность рутинного проведения МРТ головного мозга для оценки атеросклеротического стеноза крупных интракраниальных артерий с целью выбора антитромботической терапии или интракраниального эндоваскулярного лечения для предотвращения повторного инсульта не определена (COR IIb, LOE B-NR). Методы визуализации головного мозга и артерий могут иметь значение для оценки рисков и выбора профилактических мер у пациентов с овальным окном (COR IIa, LOE B-R).

Проведение ЭКГ-мониторинга в течение по меньшей мере первых 24 ч с целью выявления артериальной фибрилляции или других потенциально серьезных аритмий рекомендовано с 2015 г., в новых рекомендациях это вновь было подтверждено (COR I, LOE B-NR). Однако эффективность проведения пролонгированного ЭКГ-мониторинга у пациентов после инсульта с целью принятия решения о мерах вторичной профилактики требует дальнейшего изучения (COR IIb, LOE C-LD). По мнению экспертов, проведение ЭхоКГ-исследований у пациентов с целью решения вопроса о вторичной профилактике может быть рекомендовано только у определенных пациентов, чтобы получить дополнительные данные (COR IIa, LOE C-EO), в рамках рутинной практики эффективность не уточнена (COR IIb, LOE B-NR). Исследования показывают, что у пациентов с установленной или недавно обнаруженной фибрилляцией предсердий на рутинной ЭКГ эффективность антикоагулянтов высока в плане профилактики инсульта независимо от ре-

зультатов эхокардиографии. При этом проведение является частью всестороннего обследования пациентов с открытым окном (COR IIa, LOE B-R).

В рамках лабораторного обследования у пациентов с острым инсультом рекомендовано скрининговое обследование на сахарный диабет (исследование глюкозы плазмы натощак, гликированный гемоглобин, тест толерантности к глюкозе), при этом метод и время обследования следует выбирать из клинической тактики ведения. Надо принимать во внимание, что в остром периоде показатели глюкозы плазмы могут быть изменены, в связи с чем измерение уровня гликированного гемоглобина может быть более точным, чем другие скрининговые тесты сразу же после произошедшего события (COR IIa, LOE C-EO).

В новых руководствах были переформулированы некоторые рекомендации, при этом уровень доказательности остался прежним. Не рекомендуется для рутинного скрининга у пациентов с недавним инсультом определение гомоцистеина (COR III: No Benefit, LOE C-EO), равно как и рутинное тестирование на антифосфолипидные антитела пациентов, у которых нет других проявлений антифосфолипидного синдрома и имеется альтернативное объяснение ишемического события, такого как атеросклероз, стеноз сонных артерий или фибрилляция предсердий (COR III: No Benefit, LOE C-LD). Среди новых добавленных рекомендаций оценена необходимость рутинного скрининга на обструктивное апноэ сна (ОАС) с недавним инсультом. Взаимосвязь между ОАС и развитием инсульта была установлена во многих исследованиях. С учетом этого оценивалась эффективность проведения изучения ОАС после инсульта с целью профилактики последнего. Проанализировав, авторы рекомендаций отметили, что рутинный скрининг не рекомендуется после недавно перенесенного инсульта (COR III: No Benefit, LOE B-R).

В отношении пациентов с некардиоэмболическим инсультом рекомендации по приему антитромботической терапии в рамках профилактики повторного инсульта не претерпели изменения, некоторые были переформулированы. По-прежнему применение антиагрегантов предпочтительнее назначений антикоагулянтов (COR I, LOE A). Сделано уточнение: выбор антиагрегантов должен быть индивидуализированным на основании факторов риска, стоимости, переносимости, относительно известной эффективности и других клинических характеристик (COR I, LOE C-EO). Согласно одной из внесенных рекомендаций, не рекомендуется менять терапию на варфарин пациентам у которых инсульт произошёл на приеме антитромбоцитарной терапии (COR III: No Benefit,

LOE B-NR). Также отмечено вредное воздействие тройной антиагрегантной терапии на основании исследования TARDIS для вторичной профилактики инсульта (COR III: No Harm, LOE B-R).

Для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) были пересмотрены рекомендации 2014 г., обосновано начало приема пероральных антикоагулянтов между 4-м и 14-м днем после появления неврологических симптомов (COR IIa, LOE B-NR). Также уточнены формулировки: для пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца целесообразность добавления антитромбоцитарной терапии к пероральным антикоагулянтам с целью снижения риска ишемических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий является неопределенной. Нестабильная стенокардия и стентирование коронарных артерий представляют собой особые обстоятельства, при которых лечение может потребовать двойной антиагрегантной/пероральной антикоагуляции (COR IIb, LOE C-LD). Пересмотрены рекомендации 2014 г. на основании нескольких неинтервенционных исследований в отношении антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с ОИИ и геморрагической трансформацией, терапия может быть продолжена в зависимости от клинической ситуации и показаний (COR IIb, LOE C-LD). Пересмотрены рекомендации в отношении пациентов с острым инсультом и каротидной или вертебральной артериальной диссекцией, представляется обоснованным прием антиагрегантов или антикоагулянтов в течение 3-6 мес. (COR IIa, LOE B-NR), ценность экстракраниального стентирования не установлена у пациентов с повторными ишемическими событиями, несмотря на медикаментозную терапию (COR IIb, LOE C-LD). Для пациентов с инсультом по типу малого, с оценкой по шкале Рэнкина 0-2 балла, которым показана реваскуляризация для профилактики, рекомендовано проводить по возможности процедуру между 48 часами и 7 днями от первого события и не откладывать лечение, если нет противопоказаний к ранней реваскуляризации (COR IIa, LOE B-NR).

В отношении липидснижающей терапии остались прежние рекомендации, опубликованные ассоциацией в 2018 г. Начало или возобновление антигипертензивной терапии во время госпитализации у пациентов с АД > 140/90 мм рт. ст., которые неврологически стабильны, безопасно и целесообразно для улучшения долгосрочного контроля АД, если нет противопоказаний (COR IIa, LOE B-R). Новые рекомендации в отношении курения: рекомендуется отказ от курения путем интенсивного обучения пациента, уже начатого в го-

спитале, чтобы поддерживать отказ от курения и после выписки (COR I, LOE A). Пациентам, которым было проведено обучение в условиях госпиталя, показана никотинзаместительная терапия (COR I, LOE A).

Также остался уровень доказательности обучения пациентов с инсультом. Пациентам необходимо предоставлять информацию, советы и возможность обсуждения влияния заболевания на их жизнь (COR I, LOE C-EO).

Заключение

За последние десятилетия эпидемиология инсульта драматически изменилась. Со всеми исследованиями и практическими выводами по эпидемиологии, профилактике и реабилитации инсульта ВОЗ ожидает достижения сокращения бремени инсульта в мире. Создание адекватной системы помощи позволит снизить летальность в течение 1-го месяца заболевания на 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес. от его начала не менее чем у 70% выживших пациентов [1].

Литература

1. Feigin V. L. *Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future*. *Int. J. Stroke*. 2019; 14(3): 223-237. doi: 10.1177/1747493019832996.
2. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2019; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
3. Moradiya Y., Janjua N. *Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial*. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22(8): e286-92. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016.
4. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N. et al. *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. *N Engl J Med*. 2015; 372(11): 1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
5. Nogueira R. G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P. et al. *Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
6. Albers G.W., Lansberg M.G., Kemp S., Tsai J.P., Lavori P., Christensen S. *A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3)*. *Int J Stroke*. 2017; 12(8): 896-905. doi: 10.1177/1747493017701147.

МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ПОДХОДА ПРИ ГЛУБОКОМ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ РЕКТОВАГИНАЛЬНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Э.А. Галлямов¹, Ю.Э. Доброхотова⁴, Л.Н. Аминова²,
В.А. Алимов², А.Г. Мурзина², Е.О. Голубенко¹, А.О. Гарина¹, О.С. Ковалева^{3*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава, Москва,

²КБ № 2 АО Группа компаний «Медси», Москва,

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва.

⁴ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

A TECHNIQUE FOR SURGICAL TREATMENT OF THE RECTOVAGINAL SEPTUM IN DEEP INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS

E.A. Gallyamov¹, Yu.E. Dobrokhotova⁴, L.N. Aminova²,
V.A. Alimov², A.G. Murzina², E.O. Golubenko¹, A.O. Garina¹, O.S. Kovaleva^{3*}

¹Sechenov University, Moscow, Russia,

²KB № 2 of the JSC Group of companies "Medsi", Moscow, Russia,

³Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

⁴ Pirogov Medical University, Moscow, Moscow, Russia

E-mail: replikaciya1987@mail.ru

Аннотация

Проблема хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза не теряет своей актуальности ввиду социальной значимости заболевания и высокой сложности хирургических вмешательств. Последнее обусловлено в основном инфильтративным характером роста очагов и нарушением нормальных анатомических соотношений за счет плотного спаечного процесса.

В условиях нашей клиники в период с 2013 по 2018 г. был разработан и стандартизирован подход в хирургическом лечении глубокого инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки. Авторским коллективом предлагается стандартизация этапности операций, основных направлений диссекции, а также освещены топографические соотношения органов, удобных для использования их в качестве ориентиров. Соблюдение данной методики обеспечивает безопасность и адекватную радикальность операций, что и является ключевыми задачами в хирургии глубокого инфильтративного эндометриоза.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, хирургическое лечение эндометриоза, эндометриоидные кисты, анатомические ориентиры, диссекция параректальной ямки.

Abstract

The problem of surgical treatment of deep infiltrative endometriosis is still actual because of social significance of the disease and high complexity of surgical intervention. The latter is mainly explained by the infiltrative character of nodular growth and by alterations in the normal anatomical proportions due to heavy adhesive process.

In 2013- 2018, a new approach to the surgical treatment of deep infiltrative endometriosis of the rectovaginal septum was developed and standardized in our clinic. The team of authors proposes to standardize stages of surgery, main directions for dissection. They also indicate a topographic location of organs which may serve as markers. Strictly following this technique ensures safety and radicality of the discussed surgical intervention which are key factors in the surgery of deep infiltrative endometriosis.

Key words: deep infiltrative endometriosis, surgical treatment, endometriotic cysts, anatomic landmarks, dissection of pararectal fossa.

Ссылка для цитирования: Галлямов Э.А., Доброхотова Ю.Э., Аминова Л.Н., Алимов В.А., Мурзина А.Г., Голубенко Е.О., Гарина А.О., Ковалева О.С. Методика хирургического подхода при глубоком инфильтративном эндометриозе ректовагинальной перегородки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 136-142.

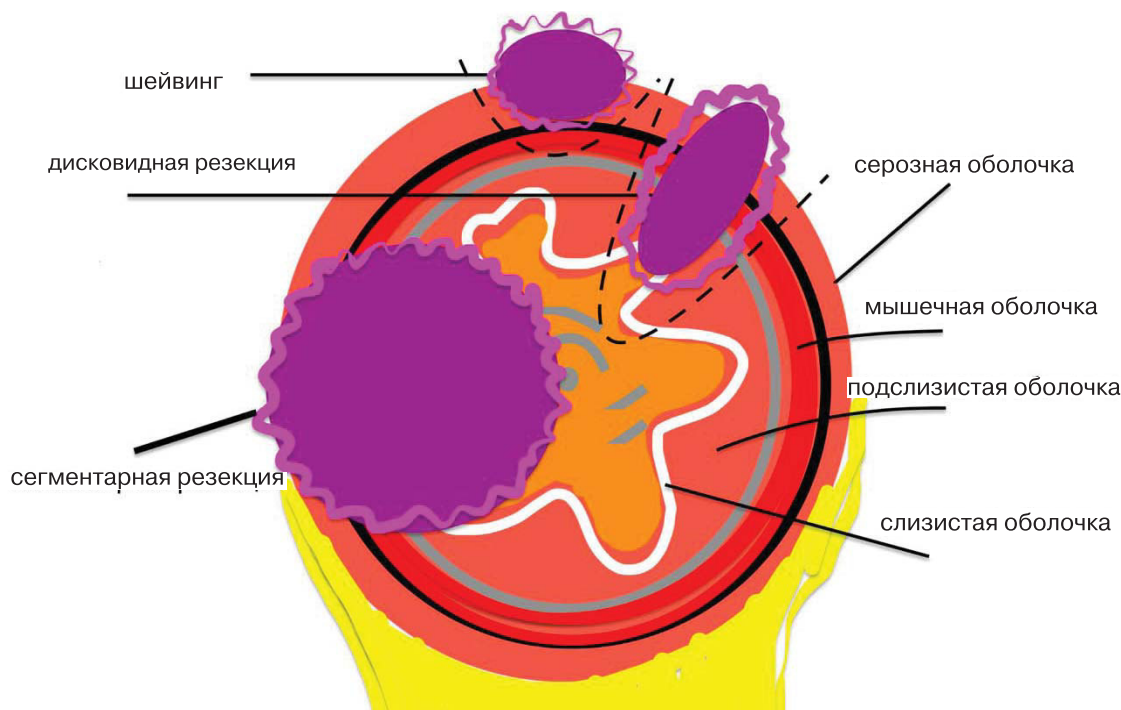


Рис. 1. Схематическое изображение вариантов хирургического лечения эндометриоза кишечника: шейвинг, дисковидная резекция и сегментарная резекция.

Эндометриоз является актуальной проблемой современного общества. Формой глубокого инфильтративного эндометриоза страдают 20% женщин с этим заболеванием [1]. Глубоким инфильтративным эндометриозом принято называть эндометриоидные очаги, которые углубляются на 5 мм и более ретроперитонеально или вовлекают кишечник, мочевой пузырь, мочеточник или влагалище [2].

Зачастую прогрессирование заболевания ведет к социальной инвалидизации пациентки как в интимной сфере, так и в отношении репродуктивного здоровья. Кроме того, заболевание является основной причиной хронических тазовых болей у женщин. Значительные трудности в процессе хирургического лечения обусловлены инфильтративным ростом очагов, наличием тяжелого спаечного процесса, изменением нормальных анатомических соотношений органов малого таза, вовлечением в эндометриоидный инфильтрат жизненно важных анатомических структур, таких как мочевыводящие пути (1.2 %) и прямая кишка (5.3 %) [3].

Ввиду рецидивирующего характера течения эндометриоза большое значение приобретает радикальность выполняемых операций [4]. При этом зачастую связь эндометриоидных очагов с кишечником, мочевыводящими путями, грубое изменение анатомических соотношений не позволяют выполнить достаточно радикальный объем операции, что приводит к «ложному» рецидивированию заболевания.

Современное представление о хирургической тактике при глубоком инфильтративном эндометриозе ректовагинальной перегородки

Глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки за счет анатомической близости наиболее часто вовлекает области крестцово-маточных связок, заднюю поверхность шейки матки, влагалища, прямую кишку, при распространении латерально может поражать мочеточники.

Эндометриоз мочеточника может быть внутренним или внешним. Эти два типа часто не имеют достоверных отличий на дооперационном этапе. При внешнем эндометриозе мочеточника целью операции является освобождение (уретеролиз) и декомпрессия мочеточника. При внутреннем эндометриозе мочеточника дополнительной целью является частичная резекция мочеточника с анастомозом конец в конец или прямой мочеточниковой неоимплантацией, например с помощью метода *psoas hitch* [5]. Обязательной процедурой при выполнении резекции мочеточника является стентирование мочеточника, стент при этом удаляется через 1.5 мес. после операции.

Среди вариантов лечения эндометриоза кишечника выделяется три: шейвинг, дисковидная резекция и сегментарная резекция (рис.1). Шейвинг актуален для поверхностного поражения кишки без вовлечения слизистой оболочки и не предполагает вскрытие просвета кишки. При небольшом эндометриоидном очаге, вовлекающем

слизистую оболочку, целесообразно выполнение дисковидной, или так называемой пристеночной, резекции кишки с наложением интракорпорального или аппаратного шва. Третьим вариантом может быть сегментная резекция — актуальная для эндометриозных очагов больших размеров или значительных изменений кишки. Выбор метода операции на кишке происходит с момента предоперационного обследования до полного освобождения кишки из эндометриозного инфильтрата. Среди данных предоперационного обследования основными по значимости являются гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ ректовагинальной перегородки, МРТ органов малого таза, колоноскопия, ирригоскопия. Интраоперационно оценивается протяженность вовлечения кишки, количество очагов эндометриоза кишки. Вопрос формирования колостомы при анастомозах в ректосигмоидном отделе остается дискуссионным. По мнению авторского коллектива, формирование стомы актуально только при «экстремально» низких анастомозах, ниже 4 см от ануса.

Среди вариантов удаления эндометриоза кишки шейвинг является оптимальным ввиду наименьшего количества функциональных расстройств кишки в послеоперационном периоде и меньшего числа так называемых «больших» осложнений, таких как абсцессы малого таза, несостоятельность анастомозов, формирование свищей. При этом уменьшение радикальности операции на кишке не приводит к значимому увеличению вероятности рецидивирования [6].

К. Afors и соавт. была предложена методика систематического хирургического подхода для лечения глубокого инфильтративного эндометриоза [1].

На первом этапе операции идентифицируются и выделяются мочеточники: медиально — в случае, когда они интактны, латерально — в случае вовлечения в эндометриозный инфильтрат. Далее происходит диссекция параректальной ямки, определенной как сосудистое пространство, — латеральнее прямой кишки и медиальнее гипогастриального нерва. Затем предлагается произвести ректовагинальную диссекцию и выделить очаги эндометриоза влагалища в краниокаудальном направлении. После рекомендуется провести отсечение очагов эндометриоза от передней стенки прямой кишки с целью ее «освобождения» из инфильтрата.

Последним этапом очаги эндометриоза отсекаются от влагалища с его ушиванием при необходимости.

Опыт применения стандартизированного хирургического подхода в лечении глубокого инфильтративного эндометриоза

В условиях нашей клиники в период с 2013 по 2018 г. был разработан и стандартизирован подход в хирургическом лечении глубокого инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки, имеющий принципиальные отличия от описанной выше методики.

Первая часть операции заключается в максимальном освобождении очагов эндометриоза от окружающих тканей. Таким образом достигается следующее: простота в дальнейшем ориентировании, мобильность патологически скомпрометированных участков органов. Затем выполняется отсечение очага от наименее «опасных» участков. Так, например, в случае вовлечения очагом эндометриоза заднего свода влагалища и передней стенки прямой кишки сперва очаг должен быть выделен с обходом его ниже, во влагалищно-прямокишечной клет-

ЭТАПЫ ОПЕРАЦИЙ:

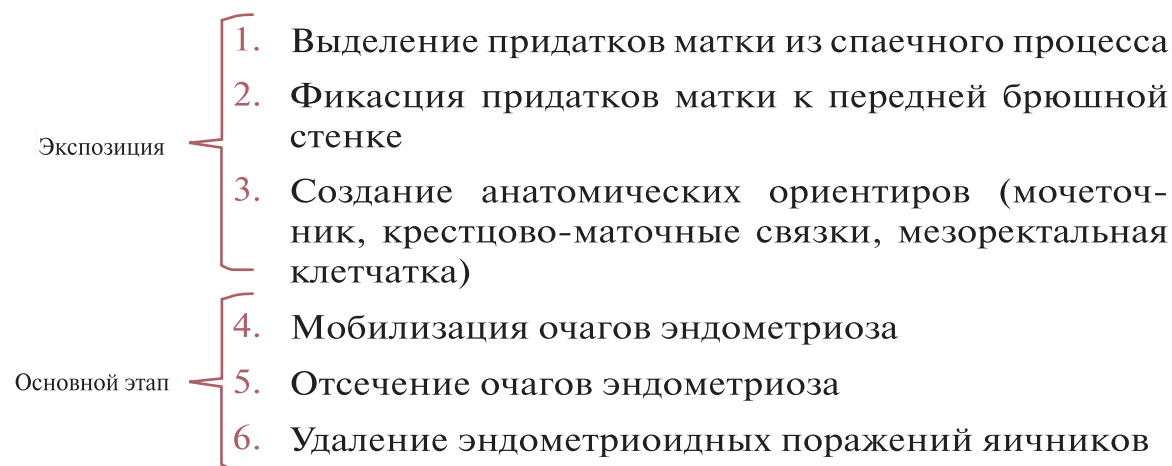


Рис. 2. Этапы операции.

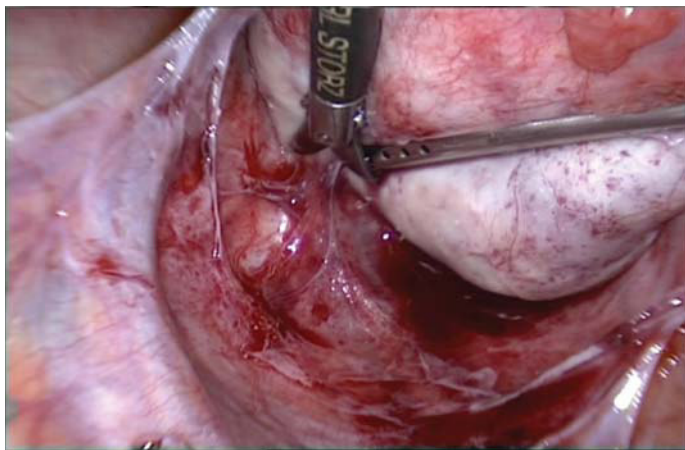


Рис. 3. Первый этап: выделение придатков матки из спаечного процесса.

чатке, затем отсечен от влагалища и только потом от кишки. Более того, после отсечения очага эндометриоза от влагалища появляется возможность «расправить» кишку, что снижает риски ее травмирования, уменьшает протяженность ее резекции. Крайне важным аспектом является то, что степень вовлечения кишки в эндометриоидный инфильтрат и ее деформация часто обусловлены не глубиной прорастания эндометриоза, а площадью эндометриоидного очага и как следствие глубиной складки стенки кишки.

Условно в операциях по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза можно выделить 6 этапов, 3 из которых направлены на создание экспозиции, последующие — на непосредственное удаление эндометриоидных поражений. Важным нюансом подхода является удаление эндометриоидных кист яичников в конце операции для снижения травматизации яичников в процессе. На рис. 2 отражен принцип разработанного нами подхода.

Первый этап: выделение придатков матки из спаечного процесса

На первом этапе из спаечного процесса высвобождаются придатки матки (рис. 3), что по-

зволяет оценить степень распространения эндометриоза.

Как правило, спаечный процесс, связанный с эндометриозом, ограничен полостью малого таза. В связи с этим начальными анатомическими ориентирами становятся матка, мыс крестцовой кости (промонторий), воронкотазовые связки, мочеточники (которые наиболее доступны для визуализации в местах перекреста с наружными подвздошными артериями). С левой стороны для адекватного манипулирования в области воронкотазовой связки целесообразно провести мобилизацию сигмовидной кишки в месте ее физиологической фиксации к зоне наружных подвздошных сосудов.

В случае наличия в яичниках кист больших размеров эффективным мероприятием является пункция и аспирация эндометриоидных кист.

Основным анатомическим ориентиром при выделении придатков матки служат собственные связки яичников, так как линия, соединяющая воронкотазовую связку с собственной, позволяет сориентироваться в отношении окончания выделения яичников. Оптимальной экспозицией для выделения собственной связки служит одновременный подъем матки и яичника.

Второй этап: фиксация яичников к передней брюшной стенке

Технический прием предполагает прикрепление мобилизованных яичников к передней брюшной стенке (рис. 4, а, б). Таким образом освобождается пространство в позадиматочном углублении.

Данный этап при своей технической простоте и небольших временных потерях имеет высокую значимость. Он позволяет освободить руку ассистента, постоянно держать в поле зрения анатомические ориентиры, что имеет огромное значение при следующих этапах операции.

Для фиксации яичников удобно либо использовать фирменные устройства T-Lift (рис. 5, а,

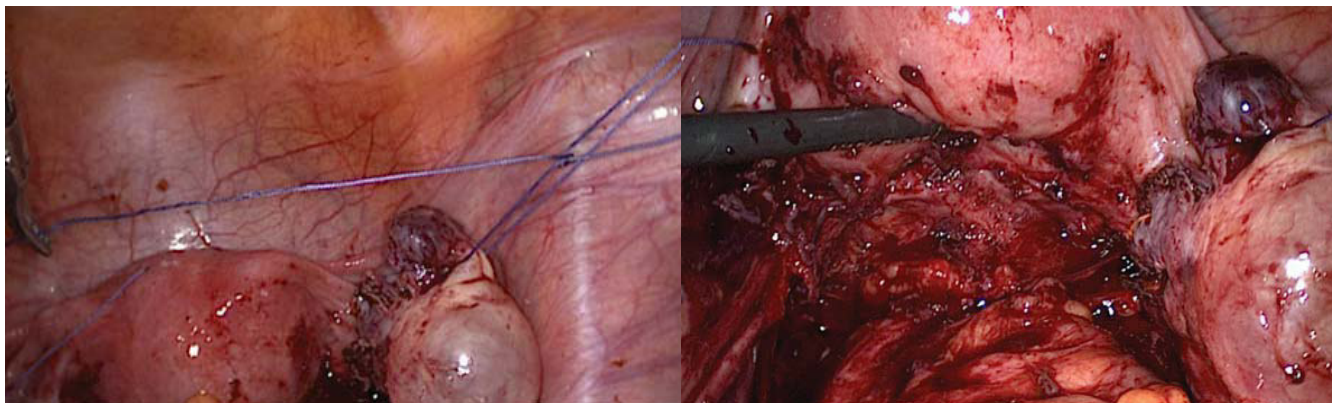


Рис. 4. а, б. Второй этап: фиксация яичников к передней брюшной стенке.

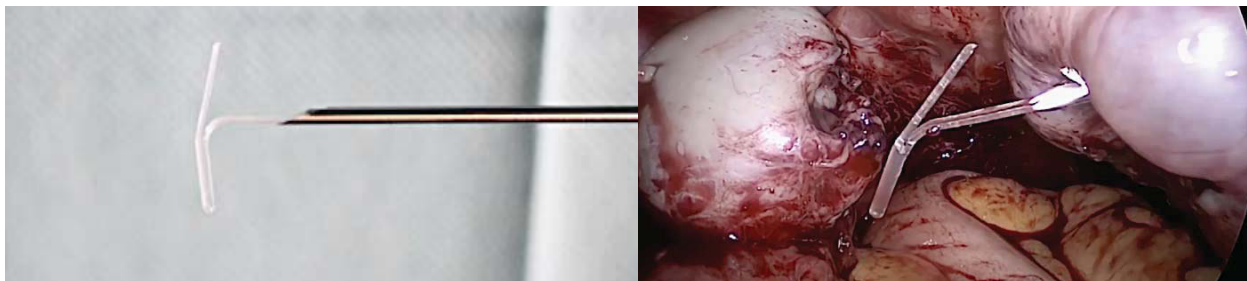


Рис. 5, а, б. Использование устройства T-Lift для фиксации яичников.

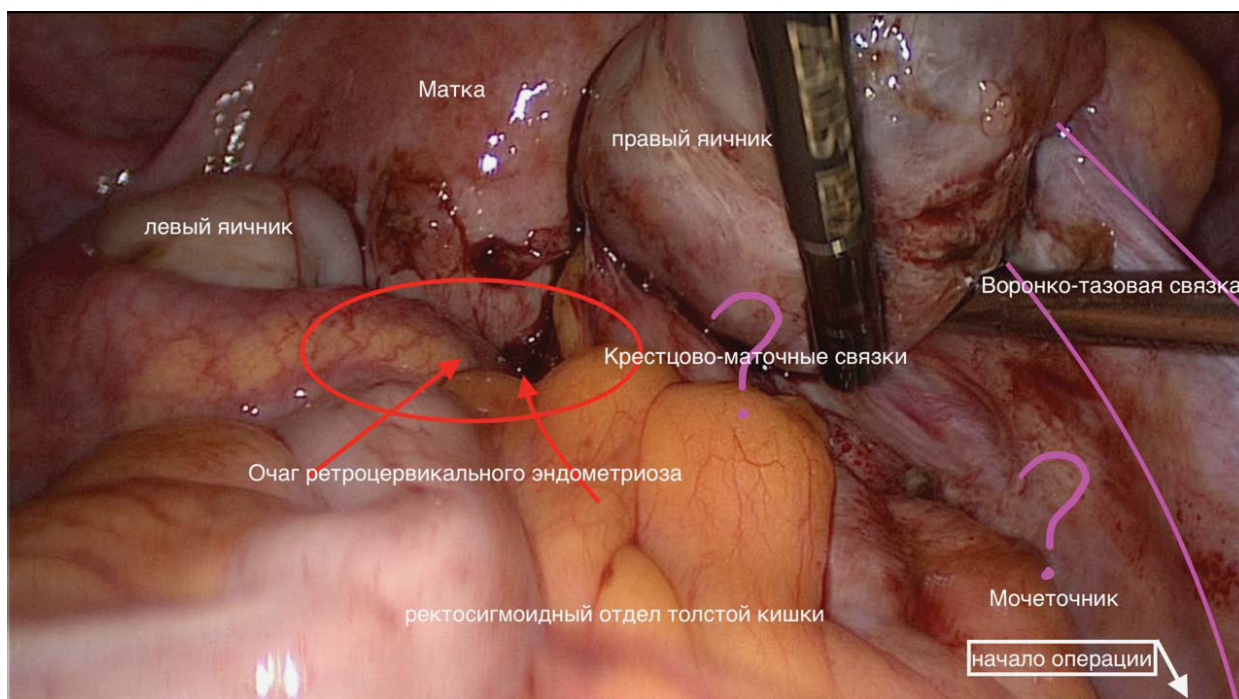


Рис. 6. Третий этап: создание анатомических ориентиров.

б), либо просто пришить яичники к париетальной брюшине подвздошных областей лигатурами с использованием техники «дозатягивающихся» узлов. Также возможно введение прямой иглы в правой подвздошной области, прошивание яичника и выкалывание вблизи вкола. На данном этапе важно заметить, что эндометриозные кисты при сочетании с инфильтративным эндометриозом следует удалять в конце операции, чтобы избежать дополнительной интраоперационной травматизации яичников, которые после удаления кист и обеспечения адекватного гемостаза лучше не трогать.

Для облегчения создания оптимальной экспозиции часто бывает целесообразна установка четвертого дополнительного троакара для ассистента.

Третий этап: создание анатомических ориентиров

После освобождения позадматочного пространства от придатков матки и фиксированной сигмовидной кишки необходимо проследить ход

мочеточников, уточнить положение шейки матки, ход прямой кишки, локализацию крестцово-маточных связок.

Тем не менее при распространенном глубоком инфильтративном эндометриозе ввиду наличия, как правило, плотного инфильтрата в позадматочном пространстве не удастся полноценно расставить анатомические ориентиры по причине спаечного процесса. Нам не видны такие структуры, как мочеточник и крестцово-маточные связки. Третий этап представлен на рис. 6.

В этом случае необходимо начинать операцию от зоны наружных подвздошных сосудов, которая, как правило, свободна от спаечного процесса и имеет неизмененную анатомию (рис. 7).

Брыжейка прямой кишки и мочеточники становятся основными анатомическими ориентирами. Ключевым техническим приемом является мобилизация прямой кишки по границе медиального края мочеточника и края мезоректальной клетчатки. При выделении параректальной ямки ключевыми ориентирами становятся медиальный край

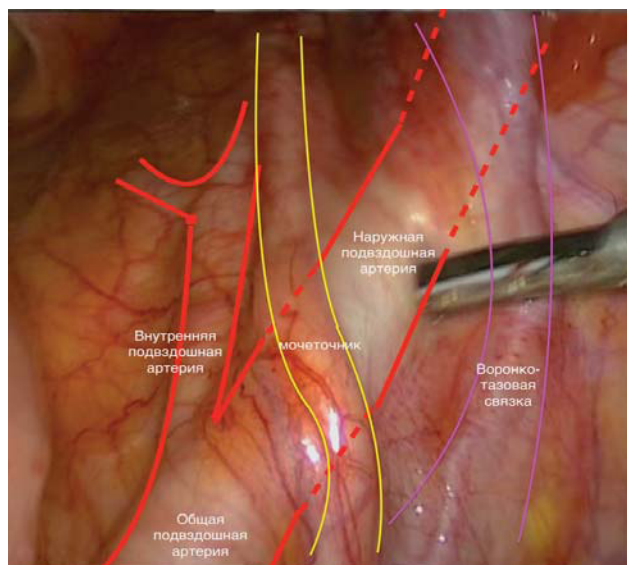


Рис. 7. Зона наружных подвздошных сосудов.

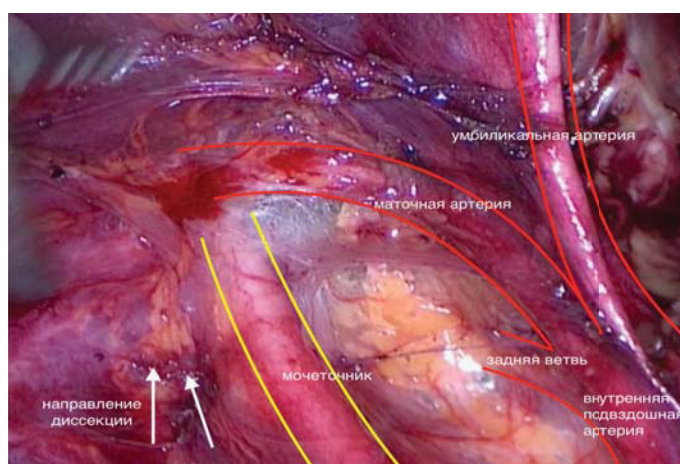


Рис. 8. Ключевые ориентиры при выделении параректальной ямки.

мочеточника, мезоректальная клетчатка, ствол внутренней подвздошной артерии, маточная артерия (рис. 8). Следует учитывать, что ниже мочеточника располагается маточная вена. В ходе выделения параректальной ямки становится доступным для визуализации гипогастральный нерв.

Диссекция параректальной ямки дает возможность сохранять в зоне видимости мочеточник, избежать пересечения гипогастрального нерва и вы-

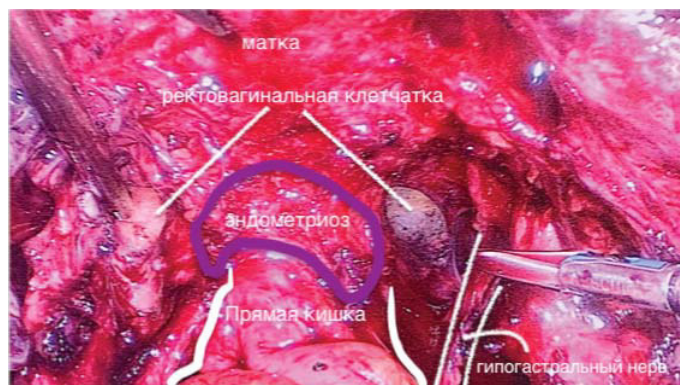


Рис. 9. Ректовагинальный очаг эндометриоза, ректовагинальная клетчатка.

делить ректовагинальный очаг эндометриоза билатерально (рис. 9). Ориентиром для окончания диссекции служит здоровая ректовагинальная клетчатка.

Четвертый этап: мобилизация очагов эндометриоза

Задача на этом этапе — максимально освободить и обеспечить подвижность очагов эндометриоза. Важным аспектом на данном шаге служит подъем шейки матки ассистентом трансвагинально. Крайне важна билатеральная диссекция при поражении ректовагинальной перегородки. Данный прием позволяет как наметить контралатеральный ориентир при отсечении очага эндометриоза, так и увеличить подвижность очага. Четвертый этап иллюстрирует рис. 10.

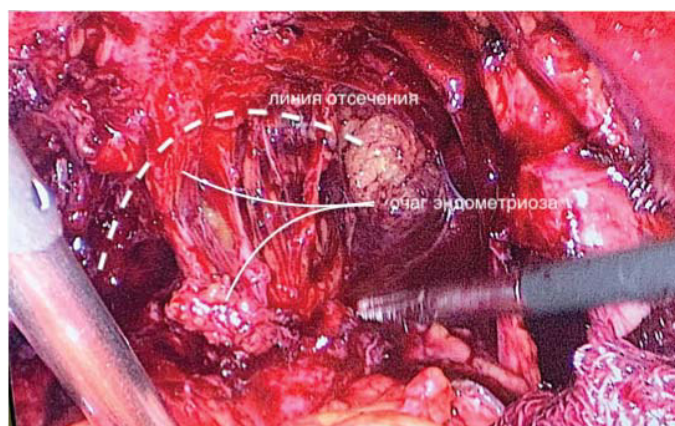


Рис. 10. Четвертый этап: мобилизация очагов эндометриоза.

При достижении уровня ниже очага эндометриоза становится хорошо видна зона, где возможно его отсечение по краю, расположенному ближе к влагалищу.

Пятый этап: отсечение очагов эндометриоза

Отсечение очагов эндометриоза от участков, не связанных с анатомически значимыми образованиями, не представляет сложностей после их адекватной мобилизации. Тогда как отсечение очагов эндометриоза от кишки и мочеточников является рискованным мероприятием и часто требует привлечения смежных специалистов.

При выделении очага ретроцервикального эндометриоза при отсутствии признаков прорастания в стенку влагалища удобным техническим приемом является тракция вторым ассистентом (либо тупфером, либо пальцем) задней стенки влагалища. Данный прием позволяет избежать сквозного иссечения стенки влагалища и не оставить эндометриодную ткань, которая всегда хорошо ощущается ассистентом как участок локального уплотнения по сравнению с окружающими тканями.

Как сказано выше, при отсечении очага эндометриоза от кишки надо учитывать, что ее деформация часто вызвана не размером очага, а сформированной складкой ее стенки в месте очага эндометриоза, поэтому отсечение нужно производить поэтапно, не углубляясь в очаг, а отсекая от него здоровые ткани радиально.

Заключение

Выполнение операции в данной последовательности позволяет избежать рисков, связанных с инфильтративно-спаечным процессом, изменением анатомических соотношений. Следование по внебрюшинным анатомическим ориентирам дает возможность максимально быстро и безопасно обойти очаги эндометриоза по неизменным клетчаточным пространствам и радикально их удалить. Суть метода заключается в избегании отсечения очагов эндометриоза напрямую, а только после их полной мобилизации, выделения их «в обход» с максимальным использованием здоровых окружающих тканей и пространств (рис. 11).

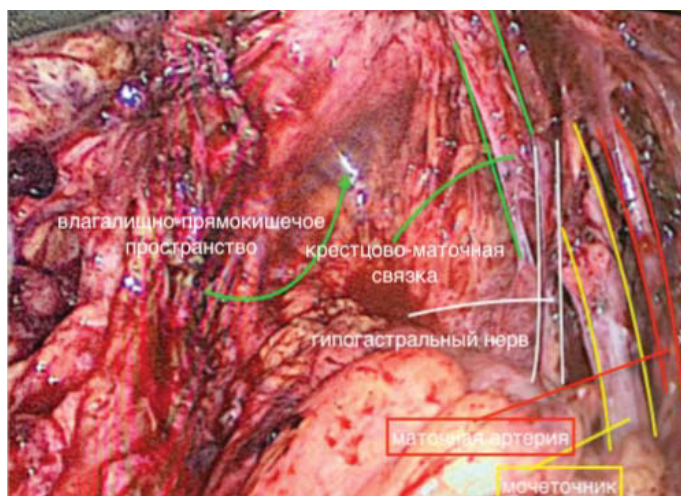


Рис. 11. Вид после удаления очагов эндометриоза.

Адекватная радикальность операций наряду с высоким уровнем безопасности позволят достичь хорошего клинического результата на фоне минимума осложнений.

Литература

1. Afors K., Murtada R., Centini G., Fernandes R., Meza C., Castellano J. et al. Employing laparoscopic surgery for endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2014; 10(4): 431-443. doi:10.2217/whe.14.28.
2. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., Keckstein J., Taylor Hugh S., Abrao M.S. et al. World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis, *Human Reproduction*. 2017; 32(2): 315–324. doi: 10.1093/humrep/dew293.
3. Pacchiarotti A., Frati P., Milazzo G.N., Catalano A., Gentile V., Moscarini M. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 172: 62-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.003.
4. Ulrich U., Buchweitz O., Greb R. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; 74(12): 1104-1118. doi: 10.1055/s-0034-1383187
5. Pérez-Utrilla Pérez M., Bazán A.Ag., Dorrego Alonso J.M. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology*. 2009; 73(1): 47-51. doi:10.1016/j.urology.2008.08.470
6. Wang G., Tokushige N., Russell P., Dubinovsky S., Markham R., Fraser I.S. Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16(6): 713-719. doi: 10.1016/j.jmig.2009.07.012.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Г.А.Ткаченко^{1,2*}, В.В.Черемисов¹, Е.В.Гусакова^{1,2}, Д.А.Носов¹

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

MANAGEMENT OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT TO CANCER PATIENTS IN A MULTIPROFILE HOSPITAL

G.A.Tkachenko^{1,2*}, V.V.Cheremisov¹, E.V.Gusakova^{1,2}, D.A.Nosov¹

¹Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: mitg71@mail.ru

Аннотация

В отличие от специализированных онкологических учреждений, куда больные попадают с уже установленным диагнозом, многопрофильная больница является первичным звеном, где по результатам обследований или гистологических исследований после операций обнаруживается онкологическое заболевание. Эта неожиданность для пациента вызывает первые, как правило, самые острые реакции на установленный диагноз, поэтому работа психолога должна начинаться сразу после установления диагноза (этап пререабилитации) и продолжаться, по показаниям, на всех последующих этапах лечения. В основе модели психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре предлагается трехфазная модель профессиональной психологической помощи онкологическим больным. Эта модель соответствует психологическим потребностям онкологического больного, отвечает задачам психологической реабилитации и формирует психологические факторы, влияющие на качество жизни пациента.

Ключевые слова: психологическая помощь, онкология, многопрофильный стационар, качество жизни.

Abstract

A multiprofile hospital is the primary link where oncologic disease can be detected after clinical or histological examinations, in contrast to specialized oncological institutions to which patients are admitted with an already established diagnosis. Such an unexpected news causes, as a rule, the first and most strong reaction. Therefore, communication of the patient with a psychologist should be organized immediately (pre-rehabilitation stage) and should be maintained at all subsequent stages of treatment, according to indications. A three-phase model of professional psychological care for cancer patients is proposed as a core model of psychological support of cancer patients in a multiprofile hospital. This model meets psychological needs of a cancer patient, meets the objectives of psychological rehabilitation aid and forms psychological factors that influence the patient's quality of life.

Key words: psychological support, oncology, multiprofile hospital, quality of life.

Ссылка для цитирования: Ткаченко Г.А., Черемисов В.В., Гусакова Е.В., Носов Д.А. Организация психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 143-146.

Борьба с онкологическими заболеваниями является одним из приоритетных направлений современной медицины во всем мире, в том числе и в России. В ближайшие шесть лет в стране запланирована масштабная программа по профилактике и лечению онкопатологии, результатом которой станет увеличение продолжительности жизни людей.

Для достижения этой задачи планируется модернизация онкологических клиник, внедрение

перспективных технологий и разработок, формирование единой комплексной системы — от ранней диагностики до современной качественной помощи пациентам. Кроме того, лечение рака не ограничивается одной лишь терапией. Врачи-онкологи считают, что также важна реабилитация пациента после лечения и в ремиссии и психологическая поддержка, причем не только самого больного, но и его родственников. Многочисленные исследова-

ния показывают, что после лечения онкологических заболеваний у больных развивается психологический дистресс, что значительно снижает качество жизни. Дистресс, депрессия и тревога, по мнению Р. Kovács и соавт., являются дополнительными факторами, способствующими функциональным нарушениям при выполнении семейных, трудовых и других социальных ролей, несоблюдению медицинских процедур и как следствие неблагоприятным медицинским исходам. Онкопсихосоциальная реабилитация, включающая в себя все психологические и социальные вмешательства, направлена на адаптацию пациента к лечению и выживанию и его позитивную социальную адаптацию после завершения лечения [1].

Психологическая помощь — это эмоциональная и смысловая поддержка больного и членов его семьи в сложившейся ситуации, которая необходима на всех этапах терапии [2].

Таким образом, оказание психологической помощи пациентам с онкологическими заболеваниями независимо от профиля медучреждения является важным элементом лечебного процесса в современной онкологии.

Цель настоящей работы — организация психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Как показывает наша практика, организация психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре имеет принципиальные отличия от психологической помощи в специализированных учреждениях.

Во-первых, в отличие от специализированных онкологических учреждений, куда больные попадают с подозрением на онкозаболевание или уже установленным диагнозом, многопрофильная больница, по сути, является первичным звеном, где часто по результатам обследований или гистологических исследований, экстренных или плановых операций обнаруживается онкологическое заболевание. Эта неожиданность для пациента вызывает первые, как правило, самые острые реакции на впервые установленный диагноз, поэтому работа психолога должна начинаться сразу после установления диагноза (этап пререабилитации) и продолжаться на всех последующих этапах лечения.

Использование только фармакологической помощи направлено на коррекцию актуального эмоционального состояния, носит кратковременный характер, поскольку онкологическое заболевание проявляется не только физическим недугом человека, но на эмоциональном, психологическом и

духовном уровнях. Психологическая же помощь способствует принятию заболевания, осознанию болезни на психологическом и духовном уровнях, т.е. проработке психической травмы, связанной с болезнью. Непроработанная психическая травма в связи с ситуацией онкологического заболевания длится годами, несмотря на ремиссию, приводит к самым различным формам психической дезадаптации [3]. Нервно-психические расстройства у онкологических больных могут сохраняться в течение многих лет после завершения лечения, поэтому им необходима психологическая помощь [4].

Во-вторых, лечение онкологических больных в многопрофильном стационаре проводится не всегда в онкологических отделениях, часто это осуществляется в профильных хирургических или терапевтических отделениях. Это создает дополнительные трудности, поскольку часто врачи недооценивают тяжесть психических реакций больного и не обращаются за помощью к психологу, оставляя больного один на один с его переживаниями.

Результаты и обсуждение

В ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента России был создан кабинет клинической психологии, куда вошел медицинский психолог с опытом работы в онкопсихологии.

В основе организации психологической помощи онкологическим больным в многопрофильном стационаре лежат исследования В.А. Чулковой и соавт., которые предлагают трехэтапную модель профессиональной психологической помощи онкологическим больным [5].

1-й этап. Психологическая задача больного — принятие болезни.

Данный этап должен начинаться с момента постановки диагноза. Это самый сложный этап по выраженности реакций и по возможности определять их дальнейшую динамику. Знание и опыт в области онкопсихологии дают возможность медицинскому психологу быстро и правильно оценить характер и степень выраженности психологического дистресса и подобрать эффективные методы его коррекции.

В многопрофильной клинике, как сказано выше, больные узнают о своем диагнозе в терапевтических или хирургических отделениях, куда они поступают в плановом или экстренном порядке с диагнозом, далеким от онкологии. И постановка онкологического диагноза после обследования является неожиданным и одновременно самым сильным стрессом для больного. В специализированных онкологических клиниках такие реакции редки, поскольку, попадая туда на лечение, больные

уже прошли первые, самые тяжелые, стадии реагирования на диагноз.

Создание условий для проявления и выражения сильных чувств, вызванных ситуацией заболевания, позволяет снизить психоэмоциональное напряжение, уменьшить проявление психической травмы больного. Как показывает наш опыт работы, на данном этапе, учитывая снижение рационального мышления больного, рекомендуются навыки активного слушания, элементы релаксации, техники арт-терапии [6].

Напряжение, связанное с рабочей нагрузкой, длительностью операций, высоким риском неблагоприятных исходов лечения, порой не оставляет врачу ресурсов для «включения» в психологические особенности ведения пациента. Построение доверительных, партнерских отношений с врачами является одним из ключевых моментов работы психолога в многопрофильной больнице вообще и особенно на данном этапе. Работая изолированно от других специалистов, медицинский психолог не всегда может своевременно начать свою работу с пациентом, что негативно отражается на эмоциональном состоянии пациента, снижает его комплаентность.

Пока врачи занимаются организационными вопросами, связанными с проведением консилиумов по определению тактики лечения, переводом в профильное отделение, медицинский психолог помогает больному справиться с шоковым состоянием и проработать острую травму. В процессе работы происходит принятие ситуации болезни не только на когнитивном, но и на эмоциональном уровне: у больного появляется готовность к лечению.

2-й этап. Психологическая задача больного — адаптация к заболеванию.

В процессе дальнейшего лечения психолог в своей работе может использовать такие психотерапевтические техники, как релаксация, символдрама, креативная визуализация, направленное воображение, эффективны групповые методы.

В результате больной обучается контролировать свое психическое состояние и настроение в ситуации болезни, получает возможность обнаружить свои внутренние ресурсы.

Психологическая помощь осуществляется на всех этапах лечения и заканчивается вместе с завершением лечения, если больной проработал психическую травму, адаптировался в социуме.

После выписки психологическая помощь направлена, с одной стороны, на восстановление физической активности, возвращение к профессиональной деятельности (если нет медицинских противопоказаний). Эффективны методы рациональ-

ной терапии, поддерживающая групповая терапия, проводимая с амбулаторными больными и их родственниками [7]. Так, L. Azad описывает опыт ведения группы мультидисциплинарной командой специалистов в течение 17 лет [8].

С другой стороны, психологическая помощь направлена на работу с семьей: семейное консультирование и психотерапия с использованием психодрамы, гештальт-терапии.

В этот период важнейшим фактором, способствующим благоприятной адаптации больного, является семейная поддержка: возвращение в семью может усугубить психическое состояние, если поведение близких людей не отвечает ожиданиям больного. При неадекватном отношении к нему больной оказывается изолированным от семьи и более широкого круга общения, изменяются его отношения с людьми, он оказывается в условиях социальной депривации. Чем больше больной будет вовлечен в обычную жизнь, тем качественнее она будет.

Важно быть естественными, говорить с пациентом о его страхах, переживаниях, только так можно помочь больному и поддержать его.

3-й этап. Эта фаза характерна для больных, которые переживают заболевание как кризис. Психологическая задача больного — изменение и реконструкция личности.

Психологическая помощь продолжается после завершения лечения, направлена на духовный рост, самореализацию, является наиболее длительной и разнообразной по содержанию [2].

Психолог может использовать разнообразные техники, что позволяет человеку развиваться, способствует его личному росту. Методы групповой терапии оказывают существенное влияние как на эмоциональную сторону личности, так и на экзистенциальный уровень: неопределенность смысла жизни, страх смерти, зависимые отношения, проблема одиночества.

Для повышения качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения эффективны школы здоровья для пациентов (школы пациентов). Цель создания школ — научить пациента сохранить здоровье, уменьшить проявления уже имеющегося заболевания и снизить риск развития осложнений. В работе школ принимают участие онкологи, юристы, психологи, волонтеры.

Онкологи в доступной форме информируют о современных передовых методах диагностики и лечения злокачественных опухолей, возможных осложнениях терапии и способах предупреждения. Регулярные встречи на школах помогают укреплению доверия между пациентом и врачом.

Юристы поднимают важные вопросы прав пациентов, взаимодействия с работодателем, социальной защиты. Особое внимание уделяется правам пациентов на получение бесплатной медицинской помощи и лекарств, а также необходимым действиям в случае нарушения этих прав.

Психологи рассказывают больным, как не сломаваться, выстоять в борьбе с заболеванием, как повысить качество жизни после завершения лечения.

Огромная польза школы в том, что она позволяет пациентам познакомиться, поделиться своими мыслями и ощущениями, обменяться опытом борьбы с недугом и поддерживать друг друга в дальнейшем.

Данная модель, как считают авторы и подтверждает наша практическая работа, соответствует психологическим потребностям онкологического больного, что в свою очередь отвечает задачам психологической реабилитации и формирует психологические факторы, улучшающие качество жизни пациента.

Выводы

1. Психологическая помощь онкологическим больным в многопрофильном стационаре должна осуществляться медицинским психологом, имеющим опыт работы с данной категорией больных.

2. Для эффективности психологической помощи рекомендуется установить общие правила организации процесса: консультация медицинским психологом всех больных с только что установленным онкологическим диагнозом. Последующие консультации и психологическая работа (индивидуальная или групповая) назначаются лечащими врачами по показаниям.

Литература

1. Kovács P., Koncz Z., Peti J., Gödény A., Horváth D., Gerlinger C. et al. Areas and challenges of oncopychological rehabilitation. *Magy Onkol.* 2017; 61(3): 284-291..

2. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016; 4: 54–58 [Semiglazova T.Yu., Tkachenko G.A., Chulkova V.A. Psychological aspects of treatment of cancer patients. *Malignant Tumors.* 2016; 4: 54–58. In Russian].

3. De Vries M., Stiefel F. Psychotherapy in the Oncology Setting. *Recent Results Cancer Res.* 2018; 210: 145-161. doi: 10.1007/978-3-319-64310-6_9.

4. Смуглевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л.К., Двойников С.Ю., Самушия М.А., Петелин Д.С. Диссоциативные расстройства в онкологии: психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности. Психические расстройства в общей медицине. 2014; 3-4: 4-14 [Smulevich A.B., Ivanov S.V., Myasnikova L.K., Dvoynikov S.Yu., Samushia M.A., Petelin D.S. Dissociative disorders in Oncology: psychopathology, aspects of comorbidity with personality disorders. *Mental disorders in General medicine.* 2014; 3-4: 4-14. In Russian].

5. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Онкологическое заболевание: экстремальная ситуация и психологический кризис. В кн.: Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. СПб.: АНО «Вопросы онкологии»; 2017. с. 65-84 [Chulkova V.A., Pestereva E.V. Oncological disease: extreme situation and psychological crisis. In: *Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Guide.* St. Petersburg: ANO «Questions of Oncology»; 2017. p. 65-84. In Russian].

6. Ткаченко Г.А. Психологическая коррекция психоэмоциональных нарушений у онкологических больных. Академический журнал Западной Сибири. 2013; 9; 1(44): 43 [Tkachenko G.A. Psychological correction of psychoemotional disorders in cancer patients. *Academic journal of Western Siberia.* 2013; 1(44): 43. In Russian].

7. Reuter K., Scholl I., Sillem M., Hasenburg A., Härte M. Implementation and Benefits of Psychooncological Group Interventions in German Breast Centers: A Pilot Study on Supportive-Expressive Group Therapy for Women with Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2010; 5(2): 91-96. doi: 10.1159/000297739.

8. Walker L.M., Bischoff T.F., Robinson J.W. Supportive expressive group therapy for women with advanced ovarian cancer. *Int. J. Group Psychother.* 2010; 60(3): 407-27. doi: 10.1521/ijgp.2010.60.3.407.

ПРОТОВОКОВЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.А. Федорова^{1,2*}, А.В. Зубарев^{1,2}, С.В. Сальникова¹, А.И. Лопырев¹,
А.А. Павловичев¹, М.В. Добровольский¹, О.В. Пашовкина¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

DUCTAL CARCINOMA OF THE PROSTATE: LITERATURE REVIEW AND A RARE CLINICAL CASE

A.A. Fedorova^{1,2*}, A.V. Zubarev^{1,2}, S.V. Salnikova¹, A.I. Lopirev¹,
A.A. Pavlovichev¹, M.V. Dobrovolskyi¹, O.V. Pashovkina¹

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

Аннотация

Рак предстательной железы является одним из наиболее социально значимых онкологических заболеваний в мире. В связи с этим важным направлением современной онкологии и урологии является снижение смертности населения от РПЖ путем внедрения скрининговых программ, направленных на раннее и своевременное выявление этого заболевания. Протоковая (дуктальная) аденокарцинома является наиболее редко встречающимся и наиболее агрессивным видом аденокарцином предстательной железы и диагностируется у пациентов в основном уже на поздней стадии развития: особенности клинических проявлений и сложности интерпретации результатов различных методов диагностики обуславливают отсутствие онкологической бдительности со стороны врачей клинических специальностей у таких пациентов. В статье приводится собственное клиническое наблюдение, рассматриваются основные характеристики и аспекты диагностики протоковой аденокарциномы предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, протоковая аденокарцинома, ультразвуковое исследование.

Summary

Prostate cancer is one of the most socially important types of cancer among oncologic diseases globally. Thereby, an important issue in modern oncology and urology is the reduction of prostate cancer mortality rate. To reach it, screening programs should be implemented and directed to early and timely detection of this pathology. Ductal adenocarcinoma is the most rare and most aggressive type of prostate adenocarcinoma. It is diagnosed in patients basically at the late stage: specific clinical manifestations and difficulties in the interpretation of findings of various diagnostic techniques are reasons for the absence of oncologic alertness in clinicians. In the article, authors present their own clinical observation, describe basic features and diagnostic aspects of prostate ductal adenocarcinoma.

Key words: prostate cancer, ductal carcinoma, ultrasound.

Ссылка для цитирования: Федорова А.А., Зубарев А.В., Сальникова С.В., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В., Пашовкина О.В. Протоковый рак предстательной железы: обзор литературы и редкое клиническое наблюдение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 147-152.

Изолированная протоковая (дуктальная) аденокарцинома встречается в 0.2–6.0 % случаев аденокарцином предстательной железы и в основном у мужчин пожилого возраста [1-6]. Первое описание протоковой аденокарциномы было представлено М.М. Melikow и М.Р. Pachter в 1967 г. Учитывая морфологическую картину данного подтипа,

сходную с раком эндометрия, авторы классифицировали ее как «эндометриальная аденокарцинома». Было высказано предположение, что морфологические проявления и частая локализация опухоли около простатического бугорка указывают на происхождение ее из остатков мюллерова протока маточки и эти опухоли являются эстрогензависимыми. Даль-

нейшие исследования показали, что опухоль реагирует на гормональное лечение, а данные иммуногистохимических и гистохимических исследований свидетельствовали о простатическом происхождении протоковой аденокарциномы. Таким образом, в настоящее время термин «эндометриальная» в клинической практике не используется [7].

Простатическая аденокарцинома подразделяется на ацинарный и неацинарный подтипы. Встречаемость изолированного дуктального рака колеблется от 0.4 до 0.8 %, а встречаемость комбинированной протоково-ацинарной аденокарциномы — от 3 до 12.7 % [2-11]. Изолированная протоковая опухоль располагается в центральной части предстательной железы, локализуясь вокруг простатической части уретры, исключительно в переходной зоне [12]. Большинство протоковых аденокарцином возникают в периферической зоне и простираются в направлении просвета мочеиспускательного канала, сочетаясь с обычной ацинарной карциномой [13, 14]. Комбинированный вариант (сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы) встречается наиболее часто [2].

В нескольких зарубежных исследованиях описан вариант протоковой аденокарциномы, весьма сходной по морфологическому строению с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени градации [15]. F. Tavora и J.I. Epstein в 2008 г. представили обзор 28 случаев протоковой аденокарциномы. Уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) у приведенных в данном исследовании пациентов варьировал от 1.2 до 12.1 нг/мл, экстрапростатическое распространение имела только одна опухоль, а вовлечения ткани семенных пузырьков не выявлено ни в одном из 28 случаев. В большинстве случаев (85 %) по данным проспективно проведенного гистологического анализа исследователями отмечалась комбинация из двух или более гистологических подтипов опухолевых образований (в двух случаях были выявлены признаки нейроэндокринных изменений тканей). В 6 случаях отмечалось сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы [16].

В настоящее время считается, что протоковая аденокарцинома является наиболее агрессивной опухолью по сравнению с ацинарной аденокарциномой. К моменту постановки правильного диагноза от 25 до 40 % пациентов уже имеют метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет от 15 до 43 % [17]. Одной из трудностей в ранней диагностике изолированного варианта рака предстательной железы (РПЖ) является редкое повышение значений ПСА, несмотря на распространенность и генерализацию процесса [18, 19]. В случае комбинированных

вариантов повышенный уровень ПСА встречается более чем в половине случаев и обычно связан с периферической ацинарной аденокарциномой [17].

При пальцевом ректальном исследовании и рутинной биопсии протоковая аденокарцинома определяется редко, что значительно затрудняет раннюю диагностику этой формы аденокарциномы [18, 20]. При локализации опухоли вокруг простатического отдела уретры развиваются характерные симптомы гематурии, дизурии и обструкции. Если элементы протокового рака располагаются в периферической части и сочетаются с ацинарной аденокарциномой, симптомов обструкции и гематурии может не отмечаться; наблюдается клиническая картина обычного ацинарного рака, что не позволяет его распознать без дополнения клинического исследования гистологическим [21].

Протоковый рак является единственной неацинарной аденокарциномой, которая градируется по Глиссону. Комбинированный протоковый рак может ошибочно диагностирован как ПИН, ацинарный криброзный рак, уротелиальный рак, может быть кистозного строения. Клиническая картина данных вариантов протокового рака, как правило, соответствует ацинарной аденокарциноме с повышением уровня ПСА [14]. Необходимо констатировать, что на данный момент стандарт лечения дуктальной карциномы не разработан, что связано с крайне низкой встречаемостью данной патологии [21].

Среди доступных источников литературы мы встретили всего одну отечественную работу, посвященную описанию трех клинических наблюдений у пациентов с дуктальной аденокарциномой. В этой работе в 2 случаях была выявлена изолированная протоковая аденокарцинома, в 1 случае — комбинированная (сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы). Обобщающие результаты обследования пациентов с дуктальной карциномой предстательной железы представлены в таблице.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент X., 69 лет, поступил в урологическое отделение стационара с направительным диагнозом: подозрение на рак предстательной железы. Из анамнеза известно, что ранее у пациента было выявлено повышение уровня ПСА до 75 нг/мл, в связи с чем были выполнены 3 биопсии предстательной железы (в 2006, 2013 и 2017 гг.), гистологически данных об онкопроцессе не получено.

На момент поступления у пациента наблюдалось повышение уровня общего ПСА 52.19 нг/мл (ПСА свободный составлял 2.3 нг/мл, соотношение свободного к общему ПСА - 4 %). При выпол-

Результаты обследования пациентов с дуктальной карциномой предстательной железы по данным В.А. Бирюкова, Н.А. Горбань, О.Б. Карякина и соавт. (2016)

Пациент	Клинические данные	ПСА	MPT	Остеосцинтиграфия	Гистологические данные
М., 1957 г.р. сT3bN1M1a	Гемоспермия, гематурия	Общий 0.6 нг/мл; соотношение — 11.6 %	Местно-распространенный рак, T3b, метастазы в ЛУ (N1)	Патология не выявлена	Протоковая карцинома, индекс Глисона 10 (5+5)
Е., 1955 г.р. сT3bN0M0	Гематурия	Общий 8.26 нг/мл; соотношение — 44.3 %	Местно-распространенный рак, T3b	Патология не выявлена	Протоковая карцинома, индекс Глисона 9 (4+5)
Х., 1964 г.р. сT3bN1M1b	Тянущие боли в подвздошной области, гидронефроз слева	Общий 2.66 нг/мл; соотношение — 23.4 %	Местно-распространенный рак, T3b, метастазы в ЛУ (N1), кости (M1)	Метастазы в кости таза, Soloway 1	Протоковая карцинома, индекс Глисона 9 (4+5) и ацинарная карцинома, индекс Глисона 9 (4+5)

нении пальцевого ректального исследования предстательная железа была резко увеличена в размерах, тугоэластической консистенции, уплотнена. Мочеиспускание было затрудненным, учащенным, безболезненным; гематурии не отмечалось. При поступлении пациенту было назначено выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

При ТРУЗИ мы получили следующие данные: предстательная железа асимметрична, значительно увеличена (общий объем до 150 см³) с неровными, бугристыми контурами в правой доле железы. Зо-

нальная дифференцировка предстательной железы нарушена, центральная часть «оттеснена» образованием, которое визуализировалось в периферическом отделе предстательной железы.

Определялось дополнительное образование, исходящее из задних отделов предстательной железы, от области основания и переходных зон, поддавливающее, но не деформирующее контур стенки прямой кишки, повышенной эхогенности, неоднородной эхоструктуры (за счет зон сниженной эхогенности) (рис. 1), с анэхогенными полостями диаметром до 1.7-2.3 см, сливающимися между собой (представленными кистозным компонентом атипичного опухолевого образования протяженностью до 3.1 см, а также зонами распада) (рис. 2), имеющее достаточно четкие, ровные кон-

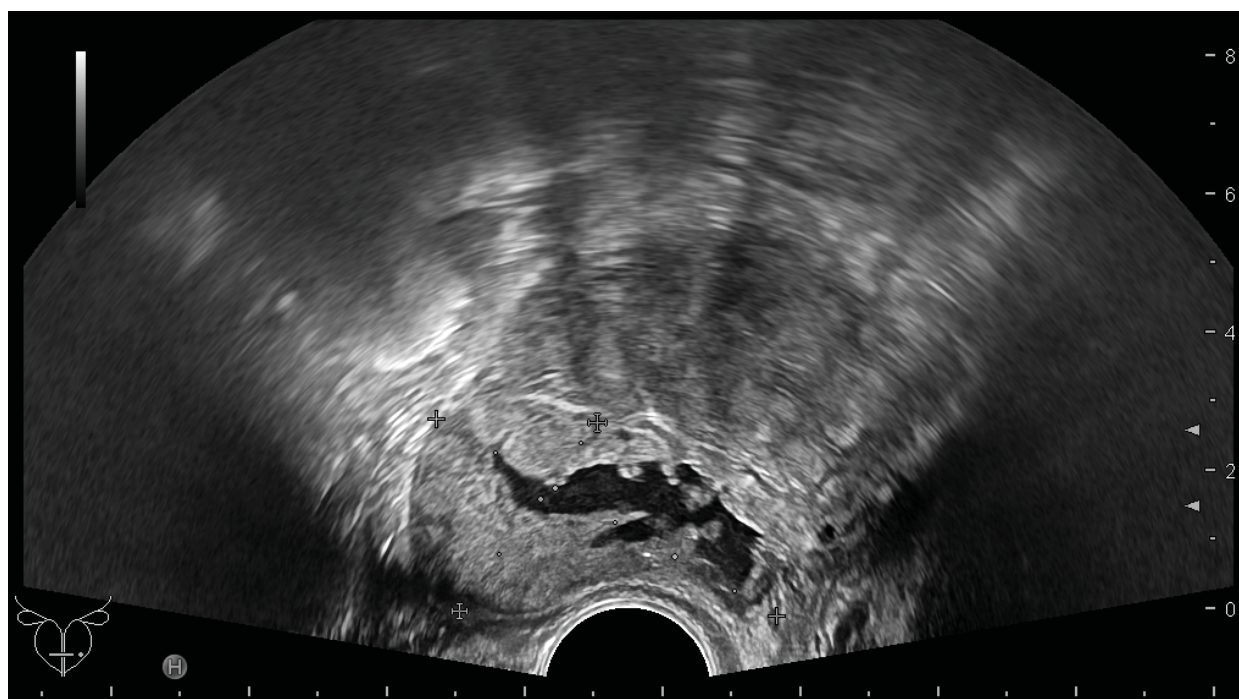


Рис. 1. В-режим, фронтальный срез: исходящее из задних отделов предстательной железы объемное образование с анэхогенными полостями, расположенными в центральных отделах.

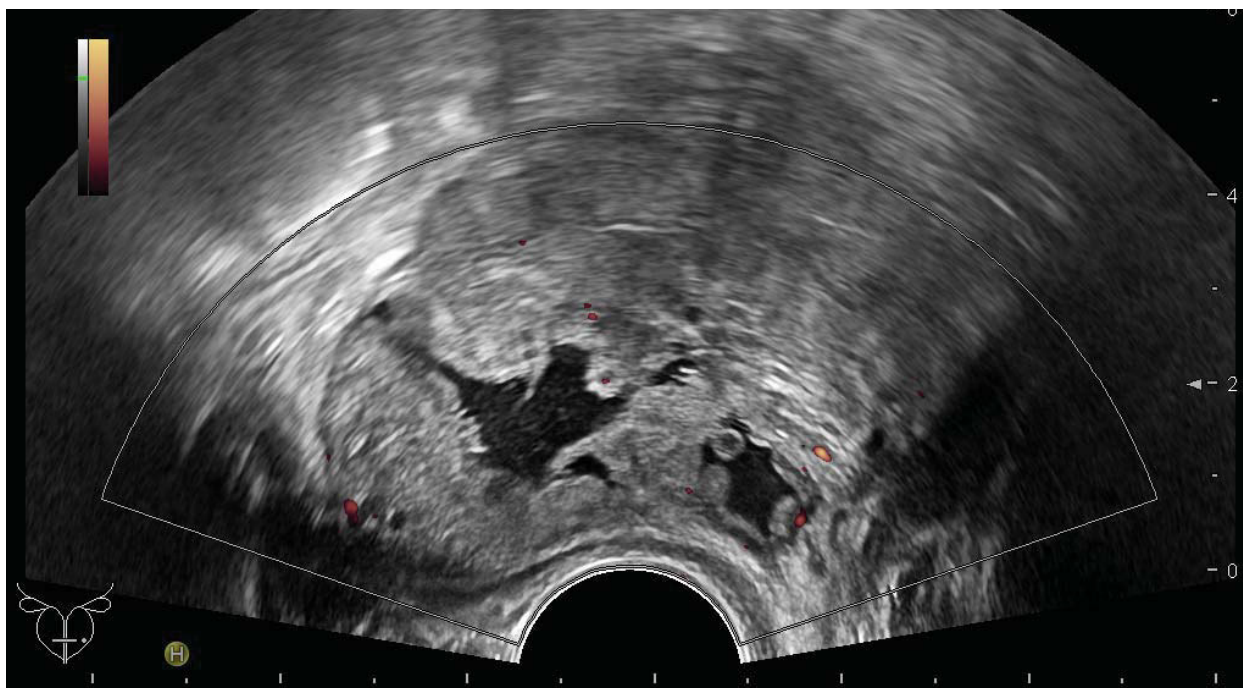


Рис. 2. В-режим, сагиттальный срез: проекция области основания предстательной железы, деформация ее контура.

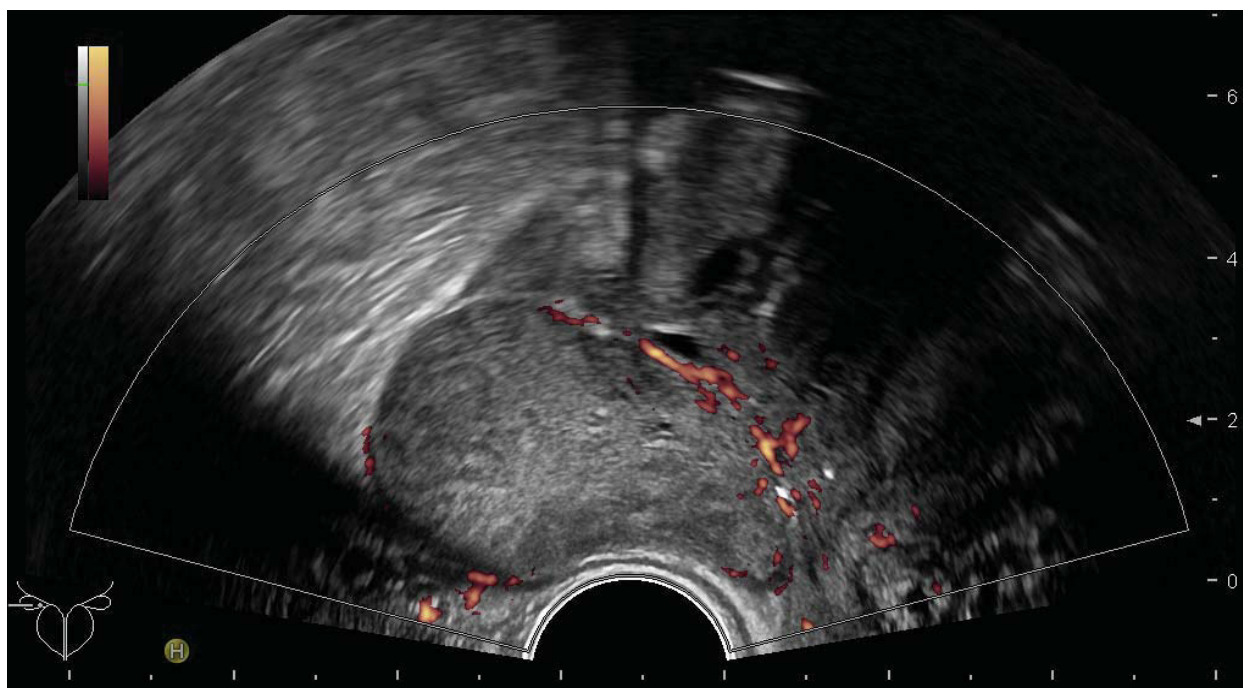


Рис. 3. Режим УЗ-ангиографии: образование характеризуется умеренным усилением васкуляризации в периферических отделах.

туры, размером до 5.7 x 4.8 см, со слабовыраженным гипоехогенным ободком по периферии. При исследовании в режиме УЗ-ангиографии определялось умеренное усиление васкуляризации в проекции объемного образования, преимущественно в периферических отделах (рис. 3). При исследовании в режиме компрессионной соноэластографии описываемое в В-режиме образование картировалось устойчиво плотным типом картирования; жидкостной компонент отображался прямым трех-

цветным сигналом, соответствующим жидкостному содержимому (рис. 4). Семенные пузырьки были доступны визуализации на небольшом протяжении, «подавлены» объемным образованием, четких эхографических признаков, указывающих на наличие их инвазии, не получено.

На основании данных ультразвукового исследования мы предположили наличие атипичной аденокарциномы предстательной железы (предположительно, комбинированного РПЖ - сочетания

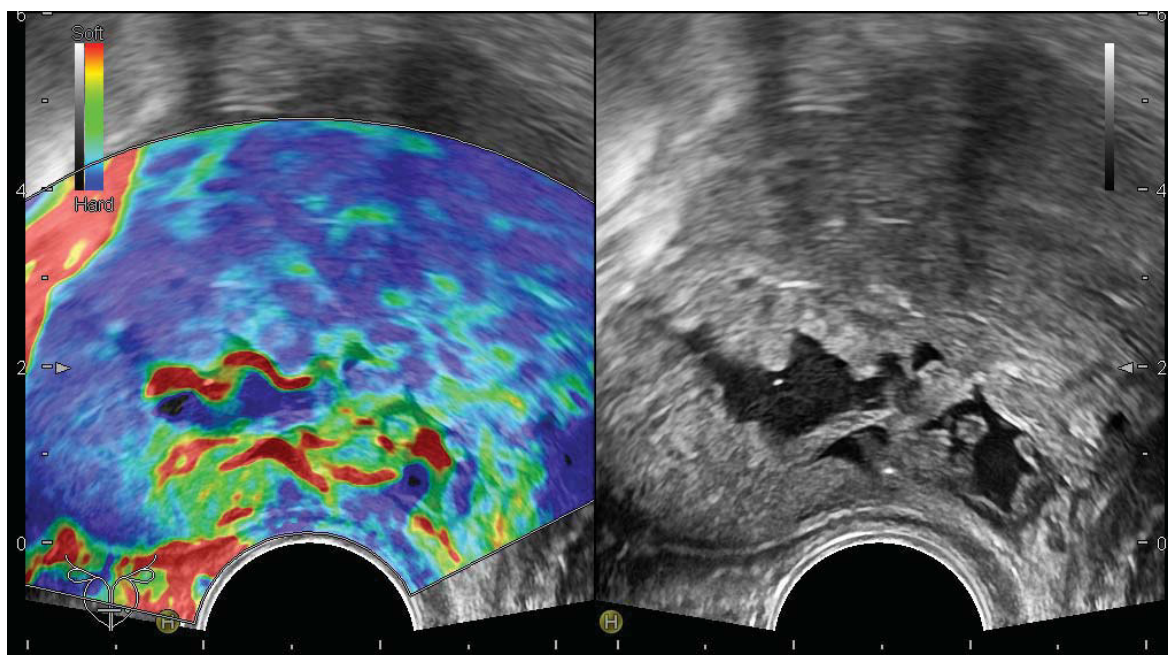


Рис. 4. Режим соноэластографии: образование окрашивается плотным типом соноэластограммы; анэхогенный компонент отображается прямым трехцветным сигналом, соответствующим жидкостному содержанию.

протокового и ацинарного рака либо аденокарциномы кистозного строения).

При МРТ с внутривенным контрастированием были получены следующие данные: МР-картина опухолевого роста периферической зоны предстательной железы с распространением за пределы капсулы и вовлечением семенных пузырьков, единичные гиперплазированные лимфоузлы малого таза. При остеосцинтиграфии очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата не определялось. После проведенных инструментальных методов исследования пациенту была выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы и получено 20 фрагментов ткани.

Согласно последующему проспективному гистологическому заключению, во всех столбиках ткани предстательной железы выявлено разрастание аденокарциномы (протоковой аденокарциномы) с суммой 8 (4+4) баллов по Глиссону, без признаков перинеуральной и сосудистой инвазии. Опухоль занимала от 10 до 80 % площади биоптатов.

В последующем пациенту была выполнена радикальная лапароскопическая простатэктомия. Интраоперационно отмечался выраженный инфильтративно-рубцовый перипроцесс в парапростатических тканях по задней и боковым поверхностям предстательной железы, в области апекса. При выделении простаты по задней поверхности ближе к апексу определялся участок протяженностью до 2 см, на котором отсутствовала дифференциация слоев, простата была интимно спаяна с передней стенкой прямой кишки. Данный участок был резецирован со вскрытием просвета кишки.

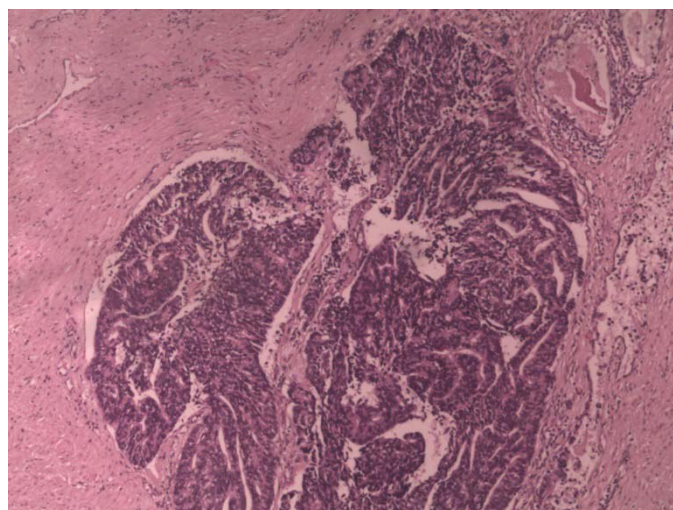


Рис. 5. Протоковый рак. Типичные крибровые и папиллярные структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

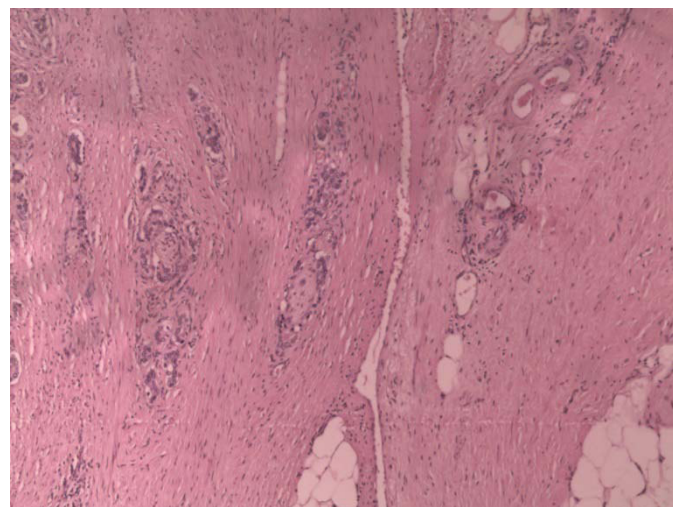


Рис. 6. Перинеуральная инвазия опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

В результате заключительного патоморфологического исследования макропрепарата предстательной железы и семенных пузырьков были получены следующие данные: на фоне стромально-железистой гиперплазии с очагами высокой ПИН в правой и левой доле были выявлены участки аденокарциномы протокового типа (рис. 5) 8 баллов по Глиссону (4+4) с перинеуральным ростом (рис. 6), без достоверных признаков сосудистой инвазии. Уретра, семенные пузырьки были интактны. В окружающей жировой клетчатке, шейке мочевого пузыря опухолевого роста не обнаружено. В исследованных лимфатических узлах слева и справа определялся очаговый гиалиноз стромы, гистиоцитоз синусов.

Заключение

Относительно низкая встречаемость протоковой аденокарциномы и ее частое сочетание с ацинарной аденокарциномой значительно усложняют ее гистологическое распознавание. Протоковая аденокарцинома обычно представляет собой небольшую долю опухоли, состоящей в основном из ацинарной аденокарциномы, в связи с чем участки протоковой аденокарциномы могут быть легко пропущены при анализе столбиков ткани, полученных при биопсии предстательной железы (особенно, если биопсия выполняется не под контролем УЗИ). Принимая во внимание тот факт, что протоковая аденокарцинома является наиболее агрессивной формой аденокарцином предстательной железы, а также сложность как клинической, так и инструментальной диагностики данной формы РПЖ, считаем, что знание аспектов проявления, ультразвуковой картины этого заболевания, особенностей гистологического строения имеет первостепенное значение для своевременной диагностики и лечения этой формы РПЖ.

Литература

- Orihuela E., Green J.M. Ductal prostate cancer: contemporary management and outcomes. *Urol. Oncol.* 2008; 26(4): 368–371. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.05.028.
- Bock B.J., Bostwick D.G. Does prostatic ductal adenocarcinoma exist? *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 781–785.
- Bostwick D.G., Kindrachuk R.W., Rouse R.V. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985; 9: 595–609. doi: 10.1097/0000478-198508000-00004.
- Christensen W.N., Steinberg G., Walsh P.C., Epstein J.I. Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical prostatectomy. *Cancer.* 1991; 67: 2118–2124. doi: 10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2118::aid-cncr2820670818>3.0.co;2-g.
- Epstein J.I., Allsbrook W.C., Amin M.B., Egevad L.L. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv. Anat. Pathol.* 2006; 13: 57–59. doi: 10.1097/01.pap.0000202017.78917.18.
- Meeks J.J., Zhao L.C., Cashy J., Kundu S. Incidence and outcomes of ductal carcinoma of the prostate in the USA: Analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *BJU Int.* 2012; 109: 831–834. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10520.x.
- Melicow M.M., Pachter M.R. Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus). *Cancer.* 1967; 20(10): 1715–1722. doi.org/10.1002/1097-0142(196710)20:10<1715::AID-CNCR2820201022>3.0.CO;2-E.
- Greene L.F., Farrow G.M., Ravits J.M., Tomera F.M. Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *J. Urol.* 1979; 121: 303–305. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56763-4.
- Epstein J.I., Woodruff J.M. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer.* 1986; 57: 111–119. doi: 10.1002/1097-0142(19860101)57:1<111::aid-cncr2820570123>3.0.co;2-n.
- Pickup M., Van der Kwast T.H. My approach to intraductal lesions of the prostate gland. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 856–865. doi: 10.1136/jcp.2006.043224.
- Samaratunga H., Duffy D., Yaxley J. et al. Any proportion of ductal adenocarcinoma in radical prostatectomy specimens predicts extraprostatic extension. *Hum. Pathol.* 2010; 41: 281–285. doi: 10.1016/j.humpath.2009.08.010.
- Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2009. p. 636.
- Hertel J., Humphrey P. Ductal Adenocarcinoma of the Prostate. *J. Urol.* 2011; 186: 277–278. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.031.
- Seipel A.H., Wiklund F., Wiklund N.P., Egevad L. Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 2013; 462: 429–36. doi:10.1007/s00428-013-1385-5.
- Herawi M., Epstein J.I. Immunohistochemical antibody cocktail staining (p63/HMWCK/AMACR) of ductal adenocarcinoma and Gleason pattern 4 cribriform and noncribriform acinar adenocarcinomas of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 889–894. doi: 10.1097/01.pas.0000213447.16526.7f.
- Tavora F., Epstein J.I. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia like Ductal Adenocarcinoma of the Prostate: A Clinicopathologic Study of 28 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32. doi: 10.1097/PAS.0b013e318160edaf.
- Baig F.A., Hamid A., Mirza T., Syed S. Ductal and acinar adenocarcinoma of prostate: morphological and immunohistochemical characterization. *Oman. Med. J.* 2015; 30(3): 162–166. doi: 10.5001/omj.2015.36.
- Morgan T.M., Welty C.J., Vakar-Lopez F., Lin D.W., Wright J.L. Ductal adenocarcinoma of the prostate: Increased mortality risk and decreased serum prostate specific antigen. *J. Urol.* 2010; 184: 2303–2307. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.017.
- Schieda N., Coffey N., Gulavita P., Al-Dandan O., Shabana W., Flood T.A. Prostatic ductal adenocarcinoma: an aggressive tumor variant unrecognized on T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI). *Eur. Radiol.* 2014; 24: 1349–1356. doi: 10.1007/s00330-014-3150-9.
- Humphrey P.A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012; 60: 59–74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.
- Бирюков В.А., Горбань Н.А., Карякин О.Б., Неледов Д.В., Каприн А.Д. Протоковый рак предстательной железы. Онкоурология. 2016; №1(12): 74–78. [Birukov V.A., Gorban N.A., Karyakin O.B., Neledov D.V., Kaprin A.D. Ductal prostate carcinoma. *Oncourology.* 2016; 1(12): 74–78. In Russian]. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-74-80.

АРТЕРИО-УРЕТЕРАЛЬНАЯ ФИСТУЛА: УРОЛОГИЧЕСКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ У БОЛЬНОГО С АНЕВРИЗМОЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.В. Зайцев, Д.В. Сачков, А.Е. Мацко, Д.А. Суровова, М.А. Стрижова, В.С. Петов*
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

ARTERIO-URETERAL FISTULA: UROLOGICAL COMPLICATION IN A PATIENT WITH ILIAC ARTERY ANEURYSM (A CLINICAL CASE)

N.V. Zaytsev, D.V. Sachkov, A.E. Matsko, D.A. Surovova, M.A. Strizhova, V.S. Petov*
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: pettow@mail.ru

Аннотация

У пожилых больных с аневризмой аорты и ее крупных ветвей, перенесших лучевую терапию, оперативные вмешательства на органах малого таза, нуждающихся в дренировании мочеточниковым стентом, имеется высокий риск образования артерио-уретеральной фистулы. Артерио-уретеральная фистула является крайне редким, однако грозным осложнением, сопровождающимся массивной гематурией. Современные методы диагностики, такие как ангиография, КТ-ангиография и уретерография, не всегда позволяют выявить данное осложнение. Выживаемость больных напрямую зависит от своевременной диагностики и слаженности взаимодействия урологов с сосудистыми хирургами. Учитывая жизнеугрожающий характер осложнения, таким больным в экстренном порядке может быть выполнена баллонная окклюзия мочеточника и нефростомия с последующей установкой стент-графта. В статье представлен собственный клинический опыт хирургического лечения больного с артерио-уретеральной фистулой.

Ключевые слова: гематурия, артерио-уретеральная фистула, стент-графт.

Abstract

Elderly patients with aneurysm of the aorta and its large branches who had radiation therapy, surgical interventions on the pelvic organs or required drainage with an ureteric stent have a high risk of arterio-ureteral fistula formation. Arterio-ureteral fistula is an extremely rare but hazardous complication, accompanied by massive hematuria. Modern diagnostic tools, such as angiography, CT-angiography and ureterography, do not always reveal this complication. Survival of such patients directly depends on the timely established diagnosis and on the coordination between urologists and vascular surgeons. Given the life-threatening nature of this complication, ballooning occlusion of the ureter and nephrostomy with following stent-grafting may be required in such patients. The authors present their own clinical experience in surgical treatment of a patient with arterio-ureteral fistula.

Key words: haematuria, arterio-ureteral fistula, stent-graft.

Ссылка для цитирования: Зайцев Н.В., Сачков Д.В., Мацко А.Е., Суровова Д.А., Стрижова М.А., Петов В.С. Артерио-уретеральная фистула: урологическое осложнение у больного с аневризмой подвздошной артерии (клиническое наблюдение). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 153-159.

В последние годы в связи с увеличением общей продолжительности жизни наблюдается рост числа больных старческого возраста среди пациентов урологических стационаров [1-3]. В структуре возраст-ассоциированных заболеваний атеросклероз и другие болезни сердечно-сосудистой системы остаются главной причиной смертности [4, 5]. Атеросклероз аорты и ее ветвей является одним из основных факторов риска развития аневризмы [6].

По данным аутопсии аневризмы аорты обнаруживаются у 0.6-3.4 % умерших [7, 8]. Аневризмы аорты и ее крупных ветвей у мужчин и женщин встречаются в соотношении 9.4:1 [8-10]. На аневризмы общей подвздошной артерии приходится 2% от всех аневризматических образований [11]. Анатомическое расположение мочеточников вблизи аорты и ее крупных ветвей в забрюшинном пространстве способствует возникновению у ряда больных

артерио-уретеральных фистул. Основным клиническим проявлением этого осложнения является гематурия [12]. Кровотечение из мочевых путей у больных с артерио-уретеральной фистулой, как правило, носит жизнеугрожающий характер [13-16]. Летальность таких больных составляет от 7.1 до 23 %, а при поздней диагностике достигает 39-58 % [17-20].

Материалы и методы

Высокая смертность больных с артерио-уретеральными свищами обусловлена редкостью данного осложнения, отсутствием стандартного алгоритма дифференциальной диагностики и тактики неотложного хирургического лечения, что делает актуальными даже единичные исследования, посвященные данному вопросу. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 71 года, госпитализирован в урологическое отделение №2 Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» с жалобами на лихорадку в течение 10 дней, боли внизу живота, нефункционирующую цистостому. Из анамнеза известно, что 12 сут назад в связи с острой задержкой мочеиспускания, обусловленной доброкачественной гиперплазией простаты, больному выполнена троакарная цистостомия.

При обследовании: температура тела 38.2°C, в клиническом анализе крови: эритроциты $3.8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 123 г/л, лейкоциты $17.9 \times 10^9/л$, СОЭ 20 мм/ч, С-реактивный белок 150 мг/л. Суммарная азотовыделительная функция почек в пределах нормы (СКФ 88.2 мл/мин, мочевины 5.5 ммоль/л). В коагулограмме: АЧТВ 36 с, фибриноген 2.4 г/л, МНО 1.1. В связи с наличием у больного системной воспалительной реакции выполнены бакпосев мочи и бакпосев на гемокультуру. В моче выделены *E. coli* 10^6 КОЕ/мл, *E. faecalis* 10^3 КОЕ/мл, бакпосев на гемокультуру отрицателен.

По данным цистографии надлобковый катетер располагается в предпузырном пространстве, отмечается внебрюшинный затек контрастного вещества, опорожнение мочевого пузыря по цистостоме неадекватное (рис.1).

По экстренным показаниям с целью санации паравезикальной клетчатки, восстановления цистостомического дренажа выполнена ревизия предпузырного пространства нижнесрединным доступом, рецистостомия. В послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия с учетом антибиотикорезистентности возбудителей — ванкомицин 1 г 2 раза в сутки. На фоне проводимого лечения, адекватного дренирования мочевого пузыря состояние пациента улучшилось,



Рис. 1. Антеградная цистограмма. Определяются затеки контрастного вещества в паравезикальное пространство (показаны стрелкой).

однако в вечерние часы сохранялась стойкая лихорадка до 38.2°C при отсутствии жалоб и улучшении лабораторных показателей (лейкоциты $11.6 \times 10^9/л$, СОЭ 16 мм/ч, С-реактивный белок 75 мг/л).

При комплексном обследовании, включающем УЗИ почек и мочевого пузыря, ТРУЗИ простаты, УЗ-доплерографию, КТ-ангиографию, у больного выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) слева (лоханка 2.3 см, чашечки до 1.6 см), мочеточник в верхней трети расширен до 0.8 см, мочеточник в средней трети не прослеживается на фоне аневризматического расширения общей подвздошной артерии, достигающей в наибольшем измерении 5.8 см. Общая подвздошная артерия справа также увеличена в размере до 4 см за счет аневризматического расширения, не нарушающего пассаж мочи (рис.2).

На консилиуме с участием сосудистых хирургов продолжающаяся лихорадка у урологического пациента расценена как следствие персистирующей мочевой инфекции, экстренных показаний к оперативному лечению аневризмы подвздошной артерии не выставлено. Нарастающая пиелокаликоектазия слева и лихорадка соответствуют клинике обструктивного пиелонефрита, в связи с чем больному показано дренирование ЧЛС слева. Учитывая наличие у больного адекватно функционирующей цистостомы и от-

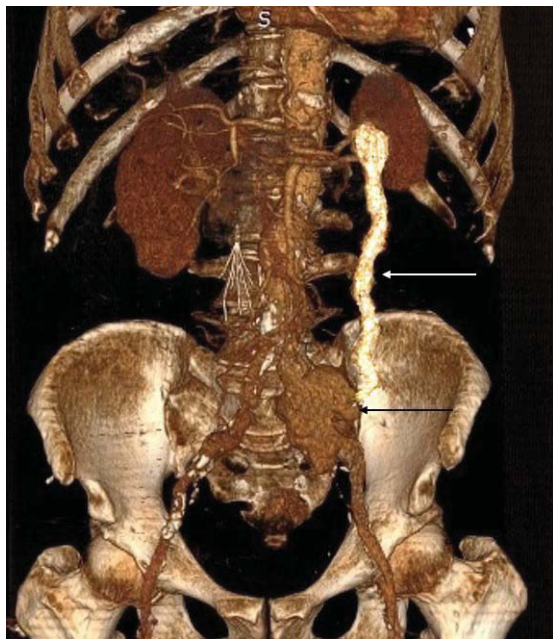


Рис. 2. КТ-ангиография. Определяется расширенный в верхней трети мочеточник (показан белой стрелкой). Средняя треть мочеточника на фоне аневризмы не прослеживается (показано черной стрелкой).

сутствие риска пузырно-почечного рефлюкса, в качестве минимально инвазивного метода лечения больному выполнена установка внутреннего мочеточникового стента 7Ch типа «pig tail» слева (рис.3).

В послеоперационном периоде на фоне этиотропной антибактериальной терапии лихорадка купирована, больной выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки.

Однако через 2 нед пациент повторно госпитализирован в экстренном порядке с жалобами на интенсивную примесь крови в моче, лихорадку до 39°C, боль в левой поясничной обла-

сти, отек и боль в нижней левой конечности. При сборе анамнеза выяснено, что через неделю после выписки пациент отметил лихорадку, отек левой ноги, обратился к хирургу по месту жительства, выполнена УЗДГ, по результатам которой выявлен окклюзивный тромбоз проксимальной большой подкожной вены слева без признаков флотации, назначена антикоагулянтная терапия (ривароксабан 15 мг/сут).

При поступлении по результатам УЗИ-исследования - паренхима левой почки утолщена, с наличием множественных гипоэхогенных участков до 0.7 см с обеднением кровотока, ЧЛС левой почки расширена (лоханка 2.7 см, чашечки до 1.6 см), содержимое лоханки неоднородно, нельзя исключить наличие в ЧЛС крупных кровяных сгустков. По данным УЗДГ - аневризмы подвздошных артерий без динамики. В лабораторных анализах - лейкоциты $12.6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3.15 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 97 г/л, признаки гипокоагуляции (АЧТВ 63 с, фибриноген 1.8 г/л, МНО 1.8). Состояние расценено, как форникальное кровотечение из левой почки на фоне антикоагулянтной терапии с развитием гемотампонады лоханки и нарушением функции стента, приводящее к рецидиву обструктивного пиелонефрита. С целью восстановления адекватного дренирования левой почки принято решение об удалении нефункционирующего внутреннего стента слева, нефростомии. При цистоскопии после удаления стента отмечено профузное кровотечение из устья левого мочеточника. Принимая во внимание неконтролируемую жизнеугрожающую кровопотерю на фоне антикоагулянтной терапии, ультразвуковую и клиническую картину гнойно-деструктивного пиелонефрита, по жизненным

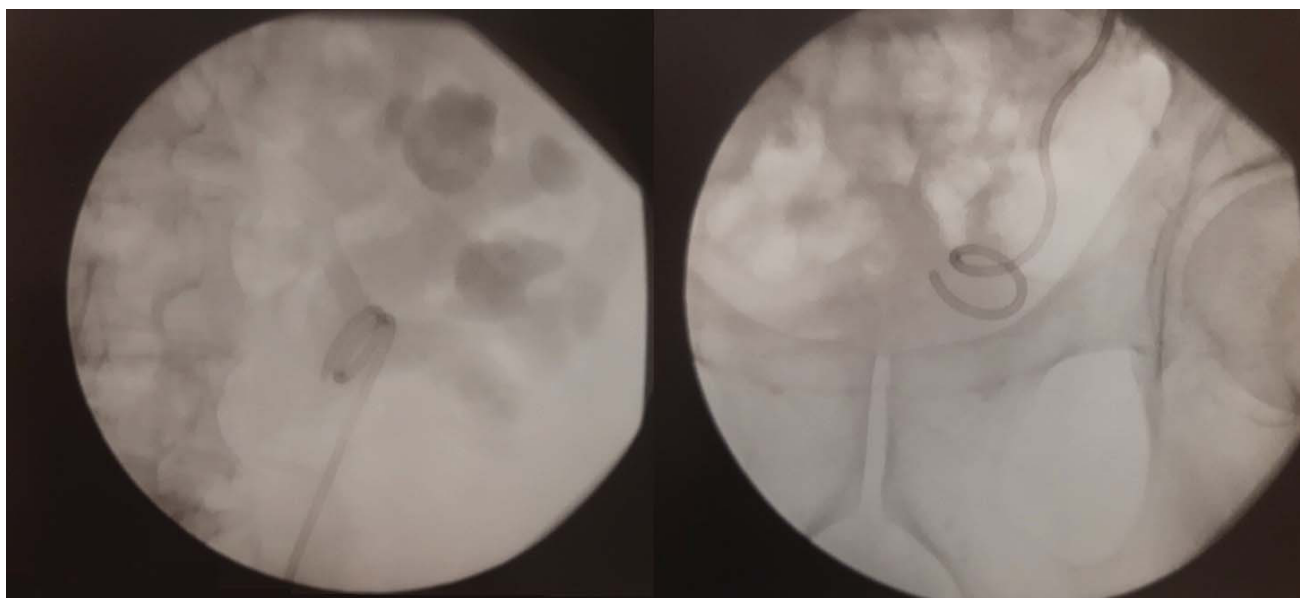


Рис. 3. Интраоперационная урограмма. Положение внутреннего мочеточникового стента корректное.

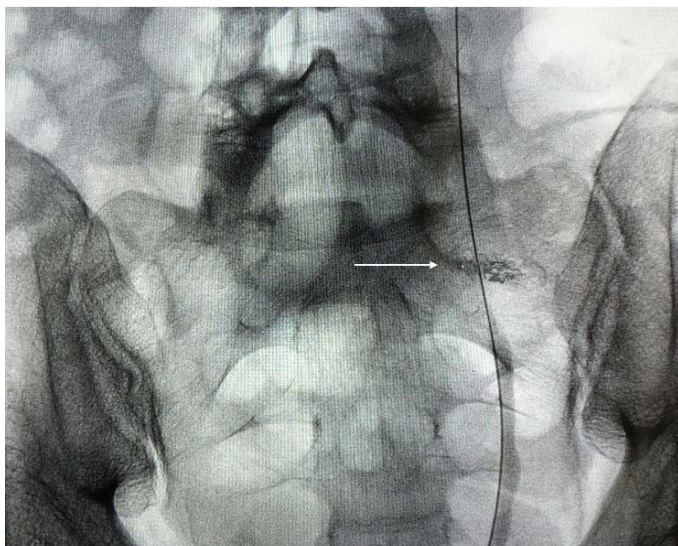


Рис. 4. Интраоперационная ретроградная уретерограмма. Поступление контрастного вещества в аневризматическое расширение (показано стрелкой).



Рис. 5. КТ-ангиография. Определяется поступление контрастного вещества в культю левого мочеточника (показано стрелкой).

показаниям выполнили экстренную лапароскопическую нефрэктомия слева.

На операции отмечен выраженный отек паранефральной клетчатки без признаков имбиции паранефрального пространства. Левый мочеточник клипирован с обоих концов и отсечен на границе верхней и средней трети, краниальнее аневризмы. При гистологическом исследовании удаленной почки верифицированы острый гнойный пиелонефрит с множественными подкапсульными и паренхиматозными воспалительными инфильтратами, гемотампонада собирательной системы почки и верхней трети мочеточника. В интра- и послеоперационном периоде проводилась гемотрансфузия эритроцитной массы в объеме 1200 мл, свежезамороженной плазмы 2100 мл с целью восполнения объема кровопотери и коррекции гипокоагуляции. Больной получал терапию в условиях отделения интенсивной терапии по протоколу лечения сепсиса. По данным УЗДГ на 2-е сутки послеоперационного периода отмечена отрицательная динамика в виде прогрессирования тромбоза большой подкожной вены бедра с распространением тромба до уровня нижней полой вены. С целью предупреждения тромбоэмболических осложнений по экстренным показаниям пациенту выполнена установка кава-фильтра. На 2-е сутки после установки кава-фильтра возобновлена антикоагулянтная терапия.

На фоне терапии (эноксапарин натрия 0.8 мл два раза в сутки) на 3-и сутки лечения отмечена интенсивная макрогематурия с развитием тампонады мочевого пузыря, потребовавшая повторной гемотрансфузии 1600 мл эритроцитной массы.

Принято решение о выполнении экстренной цистоскопии по жизненным показаниям: из мочевого пузыря эвакуировано 400 мл сгустков, из устья левого мочеточника отмечено струйное поступление артериальной крови. В условиях отсутствия левой почки единственным источником профузного кровотечения из устья левого мочеточника может являться артерио-уретеральная фистула, исходящая из аневризмы общей подвздошной артерии. С целью подтверждения диагноза в устье установлен мочеточниковый катетер. При ретроградной уретерографии: нижняя треть мочеточника заполнена контрастным препаратом до границы сосудистого перекреста, где отмечается поступление препарата в аневризматическое расширение (рис.4).

По витальным показаниям с целью экстренной остановки кровотечения, учитывая ранее надежно выполненное клипирование дистальной культи мочеточника при нефрэктомии, выполнена глубокая электрокоагуляция устья. Кровотечение остановлено. На фоне массивной инфузии и переливания эритроцитной массы гемодинамика стабилизирована.

На 3-и сутки послеоперационного периода больному выполнена КТ-ангиография: культя левого мочеточника интимно подпаяна к аневризме, стенка которой в этой зоне резко истончена, места прослеживаются нечетко (рис.5).

В связи с риском внутреннего кровотечения из аневризмы подвздошной артерии больной переведен для продолжения лечения в отделение сосудистой хирургии, где пациенту выполнена установка стент-графтов в аневризмы общей подвздошной артерии слева и справа (рис.6).

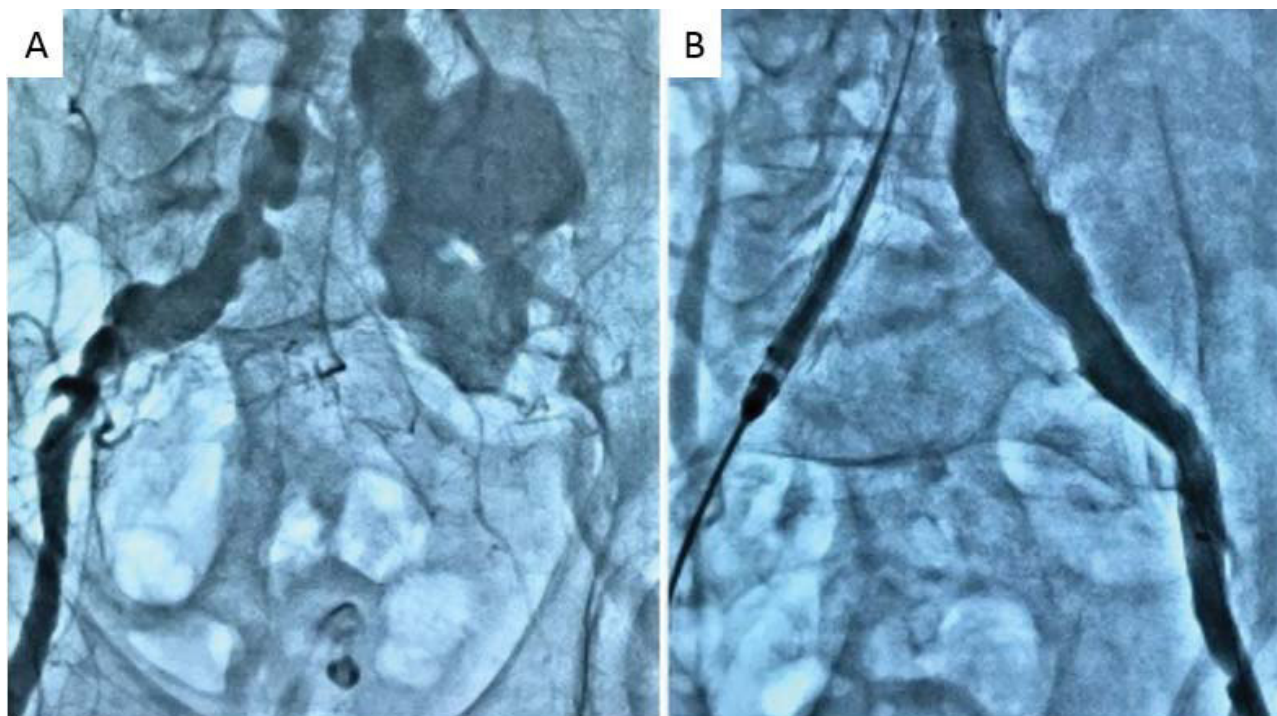


Рис. 6. Интраоперационная артериограмма. Поступление контрастного вещества в культю мочеточника отсутствует (А). Стент-графты установлены в правую и левую общую подвздошную артерию (В).

В послеоперационном периоде больному продолжена антибактериальная терапия (меропенем 1 г три раза в сутки). По данным контрольной КТ-ангиографии функция стент-графтов с обеих сторон удовлетворительная, артериальный кровоток на магистральных сосудах нижних конечностей адекватный. При УЗДГ вен левой нижней конечности наблюдается реканализация тромба, посттромбофлеботический синдром умеренной степени тяжести.

Результаты и обсуждение

Длительность наблюдения составляет 23 мес. За указанный период кровотечение из мочевых путей не рецидивировало. Однако известно, что пациент трижды госпитализировался в разные отделения с клинической картиной инфекционного эндокардита, причиной которого является системная инфекция кровотока, вероятно, обусловленная наличием биофильма на поверхности установленных стент-графтов.

Аневризмы подвздошных артерий часто развиваются бессимптомно (более чем у 85 % больных) и имеют двусторонний характер (у 70 % больных) [21]. Факторами риска возникновения аневризм считаются атеросклероз, мужской пол, старческий возраст и курение [6]. Частыми урологическими проявлениями таких аневризм являются боли в поясничной области, связанные с ретенцией ЧЛС, а у ряда больных развивается обструктивный пиелонефрит на стороне сдавления мочеточника аневризмой [22, 23].

Вторичные артерио-уретральные фистулы наиболее часто (до 85 % больных) встречаются у пациентов, перенесших различного рода вмешательства на органах таза, больных, перенесших установку мочеточниковых стентов (61 %) и оперированных по поводу рака шейки матки (54 %) [17]. 37 % больных с артерио-уретральной фистулой в анамнезе перенесли лучевую терапию на область малого таза, 34 % — реконструктивные операции на мочеточниках, а 31 % ранее оперированы на подвздошных сосудах [18, 24]. Основным проявлением артерио-уретральной фистулы является кровотечение в мочевые пути различной степени интенсивности — от минимальной гематурии до профузной жизнеугрожающей кровопотери [16].

Возможности лучевых методов в диагностике артерио-уретральной фистулы существенно ограничены. Наиболее информативным методом исследования считают ангиографию, при использовании которой фистулу удастся выявить у 52-69 % больных [17, 18, 25, 26]. Ценность исследования повышается при использовании окклюзионного баллона, позволяющего выполнять исследование в условиях повышенного давления [27]. Точность КТ-ангиографии и ретроградной уретерографии в диагностике артерио-уретральной фистулы невелика [28, 29].

В настоящее время стандартизированного подхода к лечению больных с артерио-уретральными фистулами не существует [26]. В зарубежной литературе имеются сообщения о лигировании ар-

терий, наложении обходного шунта, прямой реконструкции артерии, разобщении артерии и мочеточника, лигировании мочеточника и нефростомии, нефроуретерэктомии, эндоваскулярной эмболизации (при аневризме внутренней подвздошной артерии) [18, 24, 30]. В последние годы для лечения больных с артерио-уретеральными и артерио-мочепузырными свищами стали использовать эндоваскулярные методы [31]. Современный подход к оказанию неотложной хирургической помощи больным с артерио-уретеральной фистулой, как правило, состоит в сочетании ангиографии (для выявления данного осложнения) и экстренной установки стент-графта (с целью остановки кровотечения) [18]. При использовании стент-графта купирование жизнеугрожающей гематурии достигается благодаря исключению аневризматического мешка, сообщающегося с мочеточником, из системного кровотока. Безусловными преимуществами этого метода являются минимальная инвазивность и высокая эффективность стент-графта при экстренной остановке жизнеугрожающего кровотечения [24]. Главными факторами, ограничивающими использование стент-графта, являются отдаленные рецидивы кровотечения, отмеченные у 13–20 % больных с артерио-уретеральной фистулой, которым стент-графт установлен в качестве монотерапии, а также контаминация стент-графта у 0,2–5 % больных и превращение последнего в эндогенный источник сепсиса [26, 32–37]. В этом плане собственные результаты, представленные в нашем клиническом наблюдении, коррелируют с мнением ряда зарубежных исследователей.

Заключение

У больных с аневризмой аорты и ее ветвей, перенесших установку мочеточникового стента, дистанционную лучевую терапию и операции на органах малого таза, при клинической картине интенсивной гематурии урологом должно быть заподозрено наличие артерио-уретеральной фистулы. При отсутствии в стационаре отделения сосудистой хирургии в качестве неотложного метода остановки интенсивного кровотечения из устья мочеточника у больного с артерио-уретеральной фистулой урологом должна быть выполнена установка окклюзионного баллона в нижнюю треть мочеточника, пункционная нефростомия с последующей транспортировкой пациента в отделение сосудистой или эндоваскулярной хирургии. В связи с очевидным трендом на увеличение доли пациентов старческого возраста в урологических стационарах необходимо расширить показания к выполнению

больным УЗДГ аорты и крупных ветвей, а также дополнить список противопоказаний к стентированию, а именно: установка мочеточниковых стентов больным с аневризмой аорты и подвздошных артерий должна быть противопоказана ввиду высокого риска развития у таких больных артерио-уретеральной фистулы.

Литература

1. *Гериатрия. Национальное руководство*. Под ред. Ткачевой О.Н., Фроловой Е.В., Яхно Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 608 [Geriatrics. National manual. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. p. 608. In Russian]
2. Drach G.W., Forciea M.A. Geriatric Urology and Aging Societies. In: Geriatric Urology. Griebbling T., editor. New York: Springer; 2014. p. 1–11.
3. Guzzo T.J., Drach G.W. Major urologic problems in geriatrics: assessment and management. *Med. Clin. North. Am.* 2011; 95: 253–264. doi:10.1016/j.mcna.2010.08.026.
4. Аникеева О.Б., Павленко О.В., Титов С.Н., Фалецкая Е.А. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Аналитический вестник*. 2015; 44 (597): 1–106 [Anikееva O.B., Pavlenko O.V., Titov S.N., Faleckaja E.A. On the actual problems of combating cardiovascular diseases. *Analytical Bulletin*. 2015; 44(597): 1–106. In Russian].
5. *Кардиология. Национальное руководство*. Под ред. Шляхто Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. с. 800 [Cardiology. National manual. Ed. Shlyakhto E.V., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. p. 800. In Russian]
6. Howell C.M., Rabener M.J. Abdominal aortic aneurysm: A ticking time bomb. *JAAPA*. 2016; 29(3): 32–6. doi: 10.1097/01.JAA.0000480855.07045.50.
7. Young R, Ostertag H. Incidence, etiology and risk of rupture of aortic aneurysm. An autopsy study. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987; 112(33): 1253–1256. doi:10.1055/s-2008-1068231
8. Kunz R. Aneurysms in 35,380 autopsies. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980; 110(5): 142–8.
9. Singh K., Bona K.H., Jacobsen B.K., Bjork L., Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 236–44. doi:10.1093/aje/154.3.236
10. Sweeting M.J., Thompson S.G., Brown L.C., Powell J.T. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* 2012; 99: 655–665. doi: 10.1002/bjs.8707.
11. Lowry W.F., Kraft R.O. Isolated aneurysms of the iliac system. *Arch. Surg.* 1978; 113: 1289–1293. doi: 10.1001/archsurg.1978.01370230079009.
12. Adams P.S. Iliac artery-ureteral fistula developing after dilatation and stent placement. *Radiology*. 1984; 153: 647–648, doi: 10.1148/radiology.153.3.6238346.
13. Rennick J.M., Link D.P., Palmer J.M. Spontaneous rupture of an iliac artery aneurysm into a ureter: a case report and review of the literature. *J. Urol.* 1976; 116(1): 111–113. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58704-2.
14. Palacios A., Massó P., Osorio L., Oliveira A., Soares J., Marcelo F. Hematuria after ureteral-iliac aneurysm rupture. *Arch Esp Urol*. 2006; 59(3):287–9. doi: 10.4321/s0004-06142006000300011.
15. Honma I., Takagi Y., Shigyo M., Sunaoshi K., Inaoka M., Miyao N. Massive hematuria after cystoscopy in a patient with an internal iliac artery aneurysm. *Int J Urol*. 2002; 9(7): 407–409. doi: 10.1046/j.1442-2042.2002.00485.x.
16. Van den Bergh R.C., Moll F.L., de Vries J.P., Yeung K.K., Lock T.M. Arterio-ureteral fistula: 11 new cases of a wolf in sheep's clothing. *J Urol*. 2008; 179(2): 578–581. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.087.

17. Bergqvist D., Parsson H., Sherif A. Arterio-ureteral fistula - a systematic review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001; 22: 191-196. doi:10.1053/ejvs.2001.1432.
18. Krambeck A.E., DiMarco D.S., Gettman M.T., Segura J.W. Ureteroiliac artery fistula: diagnosis and treatment algorithm. *Urology.* 2005; 66: 990. doi:10.1016/j.urology.2005.05.036.
19. Darcy M. Uretro-arterial fistulas. *Tech. Vasc. Intervent. Radiol.* 2009; 12: 216-221. doi: 10.1053/j.tvir.2009.09.005.
20. Kerns D.B., Darcy M.D., Baumann D.S., Allen B.T. Autologous vein-covered stent for the endovascular management of an iliac artery-ureteral fistula: case report and review of the literature. *J. Vasc. Surg.* 1996; 24: 680-686. doi: 10.1016/s0741-5214(96)70084-8
21. Uberoi R., Tsetis D., Shrivastava V. et al. Standard of practice for the interventional management of isolated iliac artery aneurysms. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2011; 34: 3-13. doi:10.1007/s00270-010-0055-0.
22. Guru K.A., Sarle R.C., Reddy D., Peabody J.O. Iliac artery aneurysm: a fatal cause of urinary retention. *J Endourol.* 2003; 17: 221-222. doi: 10.1089/089277903765444348.
23. Metcalfe M.J., Hanna M.S., Gill S., Burfitt N.J., Mitchell A.W., Franklin I.J. Hydronephrosis after embolization of internal iliac artery aneurysms. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 571-573. doi: 10.1016/j.jvir.2009.11.019..
24. Okada T., Yamaguchi M., Muradi A., Nomura Y., Uotani K., Idoguchi K. et al. Long-term results of endovascular stent graft placement of ureteroarterial fistula. *Cardiovasc Interv. Radiol.* 2013; 36(4): 950-6. doi: 10.1007/s00270-012-0534-6.
25. Van den Bergh R.C., Moll F.L., de Vries J.P. et al. Arterio-ureteral fistulas: unusual suspects—systematic review of 139 cases. *Urology.* 2009; 74: 251-255. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.011.
26. Patel D., Kumar A., Ranganath P., Contractor S. Endovascular treatment of arterio-ureteral fistulae with covered stents: Case series and review of the literature. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2014. doi: 10.1177/2050313X14548094.
27. Adams P.S. Iliac artery-ureteral fistula developing after dilatation and stent placement. *Radiology.* 1984; 153: 647-648, doi: 10.1148/radiology.153.3.6238346.
28. Zafar S., Jafri H., Farah J., Diokno A.C. Urographic and computed tomographic demonstration of ureteroarterial fistula. *Urol. Radiol.* 1987; 9: 47-49. doi: 10.1007/bf02932629.
29. Rozenblit A.M., Cynamon J., Maddineni S., Marin M.L., Sanchez L.A., Yuan J. et al. Value of CT angiography for postoperative assessment of patients with iliac artery aneurysms who have received endovascular grafts. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170: 913-917. doi: 10.2214/ajr.170.4.9530033.
30. Hong S.Y., Noh M., Ko G.Y., Han Y., Kwon H., Kwon T.W. et al. Management Strategy for Ureteral-Iliac Artery Fistula. *Ann Vasc Surg.* 2016; 36: 22-27. doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.033.
31. Fox J.A., Krambeck A., McPhail E.F., Lightner D. Ureteroarterial fistula treatment with open surgery versus endovascular management: long-term outcomes. *J. Urol.* 2011; 185: 945-950. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.062.
32. Malgor R.D., Oderich G.S., Andrews J.C., McKusick M., Kalra M., Misra S. et al. Evolution from open surgical to endovascular treatment of ureteral-iliac artery fistula. *J Vasc Surg.* 2012; 55(4): 1072-1080. doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.043.
33. Shukuzawa K., Ohki T., Maeda K., Kanaoka Y. Risk factors and treatment outcomes for stent graft infection after endovascular aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2019; 70(1): 181-192. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.062.
34. Ducasse E., Calisti A., Speziale F., Rizzo L., Misuraca M., Fiorani P. Aorto-iliac stent graft infection: current problems and management. *Ann. Vasc. Surg.* 2004; 18: 521-526. doi: 10.1007/s10016-004-0075-9.
35. Sharif M.A., Lee B., Lau L.L., Ellis P.K., Collins A.J., Blair P.H. et al. Prosthetic stent graft infection after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46:442-8. doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.027
36. Heyer K.S., Modi P., Morasch M.D., Matsumura J.S., Kibbe M.R., Pearce W.H. et al. Secondary infections of thoracic and abdominal aortic endografts. *J. Vasc. Interv. Radiol* 2009; 20: 173-179. doi: 10.1016/j.jvir.2008.10.032.
37. Cernohorsky P., Reijnen M.M., Tiellu I.F.J., van Sterkenburg S.M., van den Dungen J.J., Zeebregts C.J. The relevance of aortic endograft prosthetic infection. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54: 327-333. doi: 10.1016/j.jvs.2010.12.067.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИЛ-17А СЕКУКИНУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

А.Г. Герец, Ю.А. Михайлова, И.В. Овчинникова*, Т.А. Онянова
ГАОУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», Владивосток

SECUKINUMABUM INHIBITOR IL-17A IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

A.G. Geretz, Yu.A. Mikhilova, I.V. Ovchinnikova*, T.A. Onianova
Regional Clinical Dermatology and Venereology Dispensary, Vladivostok, Russia

E-mail: irina-vlad29@mail.ru

Аннотация

Псориаз является распространенным дерматозом среди населения Приморского края. По данным авторов статьи, применение ингибитора ИЛ-17А секукинумаба (Козентикс) является эффективным и безопасным решением для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза и псориатического артрита у пациентов с отягощенным анамнезом и наличием сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, ингибитор ИЛ-17А, секукинумаб, Козентикс.

Abstract

Psoriasis is dermatosis that is often met in the population of Primorsky region.

By the authors' findings, secukinumab is inhibitor IL-17A (Cosentyx) is an effective and safe solution for treating psoriasis and psoriatic arthritis in patients with burdened anamnesis and comorbidities diseases.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, gene engineering biologic therapy, inhibitor IL-17A, Secukinumabum, Cosentyx.

Ссылка для цитирования: Герец А.Г., Михайлова Ю.А., Овчинникова И.В., Онянова Т.А. Опыт применения ингибитора ИЛ-17А секукинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 160-166.

Псориаз — одно из наиболее частых кожных заболеваний, которое характеризуется длительным рецидивирующим течением и может привести к потере трудоспособности и инвалидизации больных. Чаще всего псориаз приводит к снижению качества жизни и потере работоспособности у большинства больных, развитию у них психологических и социальных проблем, большим материальным затратам на лечение.

Заболеваемость псориазом в Приморском крае остается на умеренно высоком уровне. Распространенность псориаза среди населения Приморского края в 2018 г. составила 230, заболеваемость — 53 на 100 000 населения. В Российской Федерации эти показатели в 2017 г. составляли 236.4 и 64.6 на 100 000 населения соответственно. Максимальные показатели распространенности и заболеваемости псориазом регистрируются среди детей в возрасте 15-17 лет: в 2018 г. распространенность псориаза составила 248.85

(в РФ в 2017 г. — 326), заболеваемость — 88.61 (в РФ — 98.6) на 100 000 подросткового населения (данные отдела статистики ГАОУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» Приморского края (ГАОУЗ «КККВД»)).

В сложившихся условиях совершенствование терапии этого заболевания с использованием всех имеющихся ресурсов и методов лечения, внедрение новых методик, предупреждение осложнений заболевания, улучшение качества жизни больных псориазом являются основной задачей работы специалистов-дерматовенерологов. С целью повышения доступности, эффективности медицинской помощи и улучшения качества жизни больных, страдающих псориазом, на территории Приморского края, во Владивостоке организован Центр по лечению псориаза на базе государственного автономного учреждения здравоохранения «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер».

Являясь генетически детерминированным заболеванием, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, нарушением иммунной системы с образованием цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. Одним из основных патогенетических звеньев в иммунных изменениях является девиация цитокинового профиля по пути Th1-типа, при этом наряду с повышением уровня IL-1a, -2, -6, -7, -8, INF- γ ведущую роль играет повышение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α).

Клинический опыт авторов показывает, что среди пусковых механизмов прежде всего имеет значение эмоциональный стресс и психоэмоциональный статус пациента. Однако наличие инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции, таких как тонзиллит, гайморит, мочеполовые заболевания, также может спровоцировать появление первых признаков псориаза.

Исследования последних десятилетий открыли новые механизмы иммунопатогенеза многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе псориаза и псориатического артрита. Так, обнаружен новый цитокин интерлейкин-17А (ИЛ-17А), который вызывает воспаление при этих заболеваниях. ИЛ-17А — член семейства ИЛ-17, который продуцируется главным образом воспалительными клетками приобретенного иммунитета Th17 (подгруппой Т-хелперных клеток), а также нейтрофилами и тучными клетками, являющимися клетками врожденного иммунитета. ИЛ-17А в настоящее время считается ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в развитии многих аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний. Мишенями для ИЛ-17А являются клетки, экспрессирующие рецепторы к данному цитокину, включая кератиноциты, остеобласты, остеокласты, фибробласты, хондроциты. Активация этих клеток приводит к усилению воспалительной реакции, развитию изменений в эпидермисе, деструкции и ремодулированию костной ткани [1-4].

Лечение псориаза до недавнего времени оставалось актуальной и сложной задачей. Разработка и создание новых, высокоэффективных методов лечения псориаза изменили отношение к данной проблеме. Создание нового класса препаратов — блокаторов интерлейкина 17А типа, в частности, секукинумаба (Козентикса), полностью человеческого моноклонального антитела, блокирующего ИЛ-17А, изменило парадигму лечения псориаза и псориатического артрита, дав пациентам возможность иметь чистую или практически чистую

кожу, эффективно лечить все проявления псориатического артрита, носить открытую одежду, жить полной жизнью, чувствовать себя, как все, а врачам — возможность увидеть новые впечатляющие результаты терапии. Впоследствии разработка блокады именно интерлейкина-17А продолжилась.

Следует подчеркнуть, что при назначении того или иного метода лечения псориаза врачом учитываются стадия, клиническая форма, тип заболевания, распространенность процесса, сопутствующая патология, возраст, психологическое воздействие заболевания на пациента, доказанные эффективность и безопасность используемой терапии.

Современными целями терапии псориаза являются: очищение кожи от высыпаний, увеличение периода ремиссии, достижение минимальной активности заболевания (в том числе при ПсА), контроль над коморбидностями, а в итоге — повышение качества жизни больных и удовлетворенность от получаемой терапии.

В настоящее время в Центре по лечению псориаза ГАУЗ «КККВД» генно-инженерную биологическую терапию получают 28 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами псориаза и псориатическим артритом. В данной статье представлен собственный опыт применения препарата секукинумаб у пациентов с тяжелой формой псориаза, получавших ранее биологическую терапию, а также бионаивных больных.

Клинические наблюдения

Пациент П., 1975 года рождения, рост 175 см, вес 97 кг.

Диагноз: псориаз вульгарный, распространенный, тяжелой степени, прогрессирующая стадия.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей.

Болен псориазом с 16 лет, состоит на диспансерном учете в ГАУЗ «КККВД». Неоднократно проводилось амбулаторное лечение наружными ГКС, физиотерапевтическое лечение (светолечение, фототерапия) с временным эффектом. С 2017 г. начата базисная терапия метотрексатом, подкожные введения по 15 мг в неделю; фолиевая кислота 5 мг внутрь, однократно, через 24 ч после введения метотрексата, в течение 8 мес., с постепенным повышением дозировки до 22.5 мг в неделю, в течение 3 мес. в связи с недостаточной терапевтической эффективностью.

Объективно: множественные крупные бляшки 8 — 13 см в диаметре, ярко-розового цвета, с выраженной инфильтрацией, склонные к периферическому росту, с трещинами, обильное «асбестовое» шелушение, псориатическая триада положи-



Рис. 1. Фото Пациента П, 1975 г.р. до начала терапии.



Рис. 2. Фото Пациента П, 1975 г.р. после 4-недельного иницирующего курса секукинумаба.

тельная. Оценка тяжести: индекс PASI – 38.4 балла, DLQI – 29 баллов (рис. 1).

В связи с резистентностью к терапии метотрексатом принято решение о применении ГИБТ. Перед назначением ГИБТ пациент прошел стандартное обследование для выявления возможных противопоказаний к применению ГИБТ.

Препарат секукинумаб назначен в дозе 300 мг согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде ежемесячных инъекций.

Результаты терапии

На фоне начала терапии, после проведения 4-недельного иницирующего курса секукинумаба, отмечался выраженный клинический эффект, снижение индексов PASI до 12 и DLQI до 9 баллов (рис. 2). На коже отсутствовали новые элементы, значительно уменьшились инфильтрация и шелушение.

После 4 мес. терапии секукинумабом на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна (рис. 2). В настоящее время терапия продолжается, эффективность сохраняется.

Информированное согласие пациента на фотографирование получено.

Пациентка П., 1971 года рождения, рост 168 см, вес 65 кг.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени, прогрессирующая стадия.

Псориатический артрит, спондилоартрический вариант, активность низкая (BASDAI – 1,0), двусторонний сакроилеит 3-й степени, ФНС 1.

Жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, живота, спины, ягодиц, разгибательной поверхности конечностей, скованность и болезненность в крупных суставах, а также в поясничной области.

Болеет псориазом более 30 лет. Неоднократно проводилось амбулаторное лечение наружными ГКС, физиотерапевтическое лечение (светолечение, фототерапия) с временным эффектом. В 2017 г. поставлен диагноз - псориатический артрит, назначена терапия – раствор метотрексата 15 мг/нед в виде подкожных инъекций. Со стороны суставов отмечалась положительная динамика, но на коже - без изменений. Объективно: множественные папулы, сливающиеся в бляшки ярко-розового цвета, склонные к периферическому росту, покрытые серебристыми чешуйками, симптомы псориатической триады положительные. Движения в коленных, плечевых суставах ограничены и болезненны: 4 число болезненных суставов (ЧБС), 4 число припухших суставов (ЧПС). При оценке тяжести: PASI – 34.2 балла, DLQI – 12 баллов (рис. 3).

Перед назначением ГИБТ пациентка прошла стандартное обследование – противопоказания к назначению ГИБП не выявлены.

Заключение ревматолога от 03.10.18 г.: псориатический артрит, спондилоартритический вари-



Рис. 3. Фото Пациентки П., 1971 г.р. до начала терапии.



Рис. 4. Фото Пациентки П., 1971 г.р. на 4-й неделе лечения.

ант, активность низкая (BASDAI — 1), двусторонний сакроилеит 3-й степени, ФНС 1.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 19 мм/ч.

Пациентке на фоне базисной терапии метотрексатом 15 мг/нед назначен препарат секукинумаб в дозе 300 мг согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде подкожных инъекций каждые 4 нед.

Результаты терапии

На 4-й неделе лечения секукинумабом высыпания заметно побледнели, уплощились, крупные бляшки фрагментировались, PASI составил 8 баллов, DLQI - 5 баллов (рис. 4). После 3 мес. терапии на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна, болезненность в суставах отсутствовала, движения в суставах восстановлены в полном объеме.

В настоящее время пациентка продолжает получать терапию, полученный клинический эффект полностью сохраняется.

Информированное согласие пациентки на фотодиагностирование получено.

Пациентка Л., 1960 года рождения, рост 170 см, вес 86 кг.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени. Псориатический артрит,

олигоартритический вариант, активность низкая (OAS - 2.7), ФНС 1.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит вне обострения. Ожирение 1-й степени. Гиперхолестеринемия. Синусовая тахикардия. Мочекаменная болезнь. Желчнокаменная болезнь.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей, боль в крупных суставах, скованность в суставах кистей в утренние часы.

Анамнез: болеет псориазом 30 лет. В 2012 г. поставлен диагноз - псориатический артрит, начата базисная терапия - метотрексат 15 мг/нед, подкожные инъекции. На фоне терапии метотрексатом боли в суставах стали беспокоить меньше, положительной динамики кожного процесса не наблюдалось. С февраля 2018 г. получала терапию устекинумабом 45 мг каждые 12 нед. На фоне проводимой терапии устекинумабом достигнуто снижение активности кожных симптомов по PASI менее чем на 50%.

Объективно: на коже сохраняются множественные мелкие папулы, бляшки 3 — 5 см в диаметре, ярко-розового цвета, с инфильтрацией, склонные к периферическому росту, покрытые плотными чешуйками, симптомы псориатической триады положительные. Движения в коленных и плечевых суставах ограничены. На фоне проводимой терапии устекинумабом показатели индексов PASI



Рис. 5. Фото Пациентки Л., 1960г.р. до начала терапии.



Рис. 6. Фото Пациентки Л., 1960г.р. после 3-х месяцев лечения.

и DLQI составили 28 и 12 баллов соответственно (рис. 5).

Ввиду недостаточного терапевтического эффекта устекинумаба принято решение о переводе пациентки на терапию секукинумабом в дозе 300 мг по схеме согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде еженедельных инъекций.

Результаты терапии

Через 1 мес. терапии секукинумабом (после индукционного периода) отмечался выраженный клинический эффект со снижением индекса PASI с 28 до 6 баллов. Показатель качества жизни DLQI улучшился с 12 до 3 баллов. На коже не было выявлено новых элементов, значительно уменьшились инфильтрация и шелушение. После 3 мес введения секукинумаба (рис. 6) на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна, болезненность в суставах отсутствовала, движения в суставах восстановлены в полном объеме, болезненность и припухлость суставов исчезли. Пациентка продолжает получать терапию секукинумабом 300 мг каждые 4 нед, до-

стигнутый клинический эффект полностью сохраняется.

Информированное согласие пациентки на фототрафирование получено.

Пациент Г., 1988 года рождения, вес 98 кг, рост 182 см.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени.

Сопутствующие заболевания: узел в правой доле щитовидной железы. Мочекаменная болезнь. Жировой гепатоз печени, хронический панкреатит, холецистит. Хронический поверхностный эрозивный гастрит, бульбит.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей.

Болен псориазом с 16 лет. Амбулаторно получал наружные глюкокортикостероиды, физиотерапевтические методы лечения (фототерапия), бальнеолечение родоновыми ваннами – с временным положительным эффектом. С 2016 г. проводится системная терапия раствором метотрексата 15 мг/нед, подкожные инъекции. Ответ на терапию метотрексатом был кратковременным, увеличение дозировки его до 22.5 мг не обеспечило дополнительной положительной динамики кожного процесса.



Рис. 7. Фото Пациента Г., 1988 г.р. до начала терапии.



Рис. 8. Фото Пациента Г., 1988 г.р. после 2-х мес. лечения.

Объективно: на коже волосистой части головы, плеч, бедер, спины имеются множественные бляшки 8 – 13 см в диаметре, ярко-розового цвета, склонные к периферическому росту, псориагическая триада положительная. При оценке тяжести: PASI – 24.9 балла, DLQI – 19 баллов (рис. 7).

Перед назначением ГИБТ пациент прошел стандартное обследование для выявления возможных противопоказаний к применению ГИБТ. Противопоказаний не выявлено.

Результаты терапии

С декабря 2018 г. пациенту назначена терапия секукиумабом 300 мг согласно инструкции. Показатели PASI изменились с 24.9 до 3 баллов через 2 мес. терапии (рис. 8), таким образом, динамика улучшения показателей PASI за 2 мес. лечения составила 88 %. Улучшение индекса качества жизни DLQI – с 12 до 2 баллов. Через 3 мес терапии остались только вторичные гиперпигментные пятна.

В настоящее время пациент продолжает терапию с сохранением достигнутого клинического эффекта.

Информированное согласие пациента на фотограмирование получено.

Всем пациентам регулярно проводятся мониторинговые обследования, до настоящего времени не выявлено никаких нежелательных явлений.

Заключение

Представленные наблюдения применения секукиумаба (Козэнтис) в реальной практике демонстрируют его высокую клиническую эффективность, сходную с полученными результатами в многочисленных клинических исследованиях: высокие результаты лечения со значительным снижением индекса PASI – до 80-100%.

Высокая клиническая эффективность наблюдается как по кожным проявлениям, так и по суставным (восстановление объема движения в суставах, исчезновение припухлости и болезненности в пораженных суставах). Отмечено быстрое наступление клинического эффекта - полное очищение кожного покрова наблюдалось через 1 - 3 мес. терапии, что является важным критерием быстрого улучшения качества жизни пациентов (общее снижение индекса DLQI составило от 58 до 83%). У всех пациентов, в том числе с наличием сопутствующих заболеваний, за все время лечения не выявлено отрицательного влияния секукиумаба на соматический статус (метаболические и кардиоваскулярные заболевания), не зарегистрированы нежелательные явления. Высокая клиническая эффективность наблюдалась как у бионаивных пациентов, так и у пациента, ранее получавшего другой генно-инженерный биологический препарат с недостаточным терапевтическим эффектом.

Назначение секукинумаба позволяет одинаково эффективно контролировать как симптомы псориаза, так и проявления псориатического артрита, что является важным аспектом при наличии ограниченных возможностей доступной диагностики и лечения псориатического артрита в регионах.

Препарат секукинумаб (Козэнтикс) является современным высокоэффективным средством лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. При этом секукинумаб продемонстрировал высокую эффективность при использовании его как у пациентов, ранее не получавших генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), так и после неуспешного использования других ГИБП. Использование секукинумаба может значительно улучшить качество помощи, оказываемой пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, а также в случае сочетания его с активным псориатическим артритом, особенно в ситуациях, когда диагностика скрытых проявле-

ний псориатического артрита, таких как периферические артриты и спондилоартриты, может быть весьма затруднительной.

Литература

1. Kirkham B.W. *Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Immunology.* 2014; 141(2): 133–142. doi: 10.1111/imm.12142.
2. Konya C., Paz Z., Apostolidis S.A., Tsokos G.C. *Update on the role of Interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases. Cytokine.* 2015; 75: 207–215. doi: 10.1016/j.cyt.2015.01.003.
3. Sarkar S., Cooney L.A., Fox D.A. *The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis. Clin. Exp. Immunol.* 2009; 159(3): 225–237. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04016.x.
4. Yamada H. *Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. J. Inflamm. Res.* 2010; 3: 33–44.

Псориаз – это больше, чем заболевание КОЖИ

Козэнтикс помогает вашим пациентам:



Выглядеть ЛУЧШЕ*

Козэнтикс обладает высоким и стабильным профилем эффективности и безопасности в терапии бляшечного псориаза и локализованных форм псориаза¹⁻⁶**



Двигаться СВОБОДНЕЕ

Козэнтикс способствует:
Уменьшению системного воспаления при псориазе и псориатическом артрите⁷

Предотвращению необратимых изменений суставов^{6, 8}

Облегчению боли в суставах через 1-3 недели терапии⁶



Чувствовать СЕБЯ УВЕРЕННЕЕ

Козэнтикс помогает улучшить качество жизни пациентов с псориазом и псориатическим артритом^{3, 6, 9}

Краткое описание Козэнтикс.

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, РУ № ЛП-003780

Примечание для врача. Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. • Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно.

в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • Инфекции: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • Болезнь Крона: следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Поскольку съемный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы/предварительно заполненного шприца в автоинъекторе содержит производные натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса. • Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10%): герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, риноррея, диарея, крапивница; частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, зудящий отит, нейтропения, кожные реакции. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидозоломом (субстратом изофермента CYP 3A4). **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Все стадии производства: Новартис Фарма Штайн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества Общество с ограниченной ответственностью «Скопинский фармацевтический завод» (ООО «Скопинфарм»), Россия.

* Внешний вид больных тяжёлым псориазом. Armstrong A. et al. J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May 6. doi: 10.1111/jdv.15065. [Epub ahead of print]. ** Псориаз волосистой части головы, псориатическая онхоидиозия, ладонно-подошвенный псориаз. 1. Thaçi D. et al. J. Am Acad Dermatol. 2015; 73 (3): 400-409. 2. Langley R. G. et al. N Engl J Med. 2014; 371 (4): 326-338. 3. Bissonelette R. et al. J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32 (9): 1507-1514. 4. Gottlieb A. B. et al. J. Am Acad Dermatol. 2017; 76 (1): 70-80. 5. Bagel J. et al. J. Am Acad Dermatol. 2017; 77 (4): 667-674. 6. Mease P. J. et al. American College of Rheumatology 2019, pp 1-8 DOI 10.1002/acr.21097. 7. Brembilla N. C. et al. Front Immunol. 2018; 9: 1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. 8. Kampylafka et al. Arthritis Research & Therapy (2019) 21: 178. 9. Strober B. et al. J. Am Acad Dermatol. 2017; 76 (4): 655-661.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

ПРОВЕДЕНИЕ АККРЕДИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Л.С. Круглова*, И.Г. Репин, Е.В. Есин

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

ACCREDITATION OF MEDICAL SPECIALISTS IN THE INSTITUTIONS OF THE DEPARTMENT OF PRESIDENTIAL AFFAIRS

L.S. Kruglova*, I.G. Repin, E.V. Yesin

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: kruglova@cgma.su

Аннотация

Работа посвящена актуальным вопросам проведения первичной специализированной аккредитации, организационным, правовым и техническим особенностям проведения новой процедуры допуска специалистов к медицинской практике.

Ключевые слова: первичная специализированная аккредитация, этапы аккредитации, аккредитационные комиссии.

Abstract

Actual issues of the primary specialized accreditation of medical specialists as well as legal, managerial and technical features of this procedure are discussed in the work.

Key words: primary specialized accreditation, stages of accreditation, accreditation commissions.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Репин И.Г., Есин Е.В. Проведение аккредитации медицинских специалистов в учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 167-170.

В настоящее время оказание медицинской помощи и осуществление медицинской деятельности на территории Российской Федерации регламентируется Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [1].

Согласно части 1 статьи 69 этого закона: «Право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста».

Понятие аккредитации специалиста определяется в части 3 этой же статьи следующим образом: «Аккредитация специалиста - процедура определения соответствия готовности лица, получивше-

го высшее или среднее медицинское или фармацевтическое образование, к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста осуществляется по окончании им освоения профессиональных образовательных программ медицинского образования и фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» [1].

Единственным уполномоченным федеральным органом, осуществляющим и определяющим порядок проведения аккредитации медицинских и фармацевтических специалистов в нашей стране (независимо от ведомственной принадлежности учреждений, в которых работают специалисты), является Министерство здравоохранения Российской Феде-

рации (МЗ РФ). Только МЗ РФ формирует аккредитационные комиссии (по одной в каждом регионе). В состав аккредитационной комиссии, которая работает в образовательном учреждении, не могут входить сотрудники этого учреждения, в том числе работающие по совместительству [2]. Комиссия по каждой специальности состоит из врачей, имеющих стаж работы по данной специальности не менее 5 лет.

Порядок проведения аккредитации определяется «Положением об аккредитации специалистов», утвержденным приказом Минздрава РФ от 2.06.2016 № 334н [2]. Согласно этому Положению, определяются три вида аккредитации: первичная, первичная специализированная и периодическая.

Первичная аккредитация проводится в отношении лиц, завершивших освоение основных образовательных программ высшего медицинского образования, высшего фармацевтического образования, среднего медицинского образования, среднего фармацевтического образования или иного образования в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами [2]. В настоящее время первичную аккредитацию проходят врачи и провизоры сразу после окончания вуза. После прохождения аккредитации выпускники лечебного факультета получают свидетельство об аккредитации, дающее право на осуществление медицинской деятельности на территории Российской Федерации по специальности врач-терапевт участковый. После успешного прохождения аккредитации эти специалисты могут приступать к работе участковыми терапевтами в амбулаторно-поликлинических учреждениях без дополнительной подготовки (ординатуры). Соответственно выпускники педиатрического факультета проходят аккредитацию и получают свидетельство по специальности врач-педиатр участковый, стоматологического факультета — врач-стоматолог и т.д. Также первичную аккредитацию проходят выпускники учебных заведений среднего профессионального образования [3, 4].

Первичная специализированная аккредитация проводится в отношении лиц, завершивших освоение программ подготовки кадров высшей квалификации и дополнительных профессиональных программ (профессиональная переподготовка), а также лиц, получивших образование на территории иностранного государства [2]. Данный вид аккредитации проходят выпускники ординатуры и врачи, прошедшие курсы профессиональной переподготовки. После прохождения аккредитации они получают право на осуществление медицинской деятельности в качестве врача-специалиста.

Периодическая аккредитация проводится в отношении лиц, завершивших освоение профессиональных

образовательных программ медицинского образования и фармацевтического образования, обеспечивающих непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации [2]. Таким образом, периодическую аккредитацию будут проходить все специалисты с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием каждые пять лет.

Этапы первичной специализированной аккредитации:

1-й этап — тестирование;

2-й этап — оценка практических навыков (умений) в смоделированных условиях;

3-й этап — решение ситуационных задач.

Согласно пункту 1.7. Положения: «Аккредитация специалистов проводится в помещениях образовательных и(или) научных организаций, реализующих программы медицинского (фармацевтического) образования, организационно-техническое оснащение которых обеспечивает возможность оценки лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности...» [2].

Прежде всего, это означает, что образовательная организация для проведения аккредитации на своей площадке должна обладать современным, хорошо оснащенным симуляционным центром. Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ЦГМА) имеет в своей структуре Медицинский аккредитационно-симуляционный центр (МАСЦ), один из самых крупных и хорошо оснащенных симуляционных центров в России. Однако требования, предъявляемые к центру для проведения аккредитации, поставили Академию перед необходимостью частичной реконструкции помещений МАСЦ и приобретения дополнительного высокотехнологичного симуляционного оборудования. В частности, требованием к центру для возможности использования его в качестве аккредитационной площадки являлось наличие в помещениях аппаратуры видеонаблюдения, видео- и аудиофиксации процесса аккредитации с достаточно жесткими требованиями к качеству изображения и звука, длительности хранения и параметрам файлов с возможностью передачи информации в Министерство здравоохранения (по запросу) [2].

Для выполнения указанных требований в МАСЦ были проведены необходимые структурные изменения, реконструкция и смена назначения ряда по-

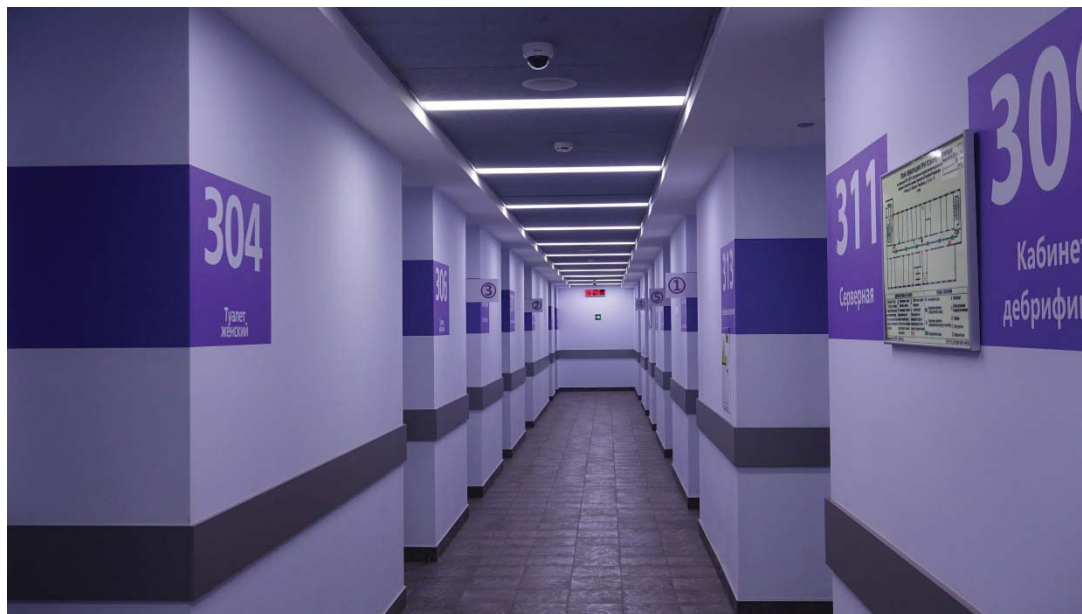


Рис. 1. Помещения МАСЦ для проведения аккредитации (развернуто 5 станций ОСКЭ).

мещений, приобретено новое оборудование, в том числе современные системы видеофиксации высокого разрешения, хранения и передачи информации. Это позволило в 2019 г. впервые провести на базе ЦГМА первичную специализированную аккредитацию.

Согласно приказу Министерства здравоохранения от 21.12.2018 № 898н [5] первичная специализированная аккредитация в 2019 г. проводилась по восьми специальностям, по трем из которых проводится обучение в Академии. Поэтому первичную специализированную аккредитацию в 2019 г. прош-

ли специалисты, завершившие обучение по программам высшего образования (ординатура), по специальностям кардиология, неврология и терапия. Всего аккредитацию прошли 60 специалистов. Симуляционное обучение, входившее в программу подготовки, позволило всем выпускникам ординатуры успешно пройти все три этапа аккредитации с первой попытки.

В 2020 г. предстоит проведение первичной специализированной аккредитации по всем медицинским и фармацевтическим специальностям, по которым проводится обучение в высших и средних об-

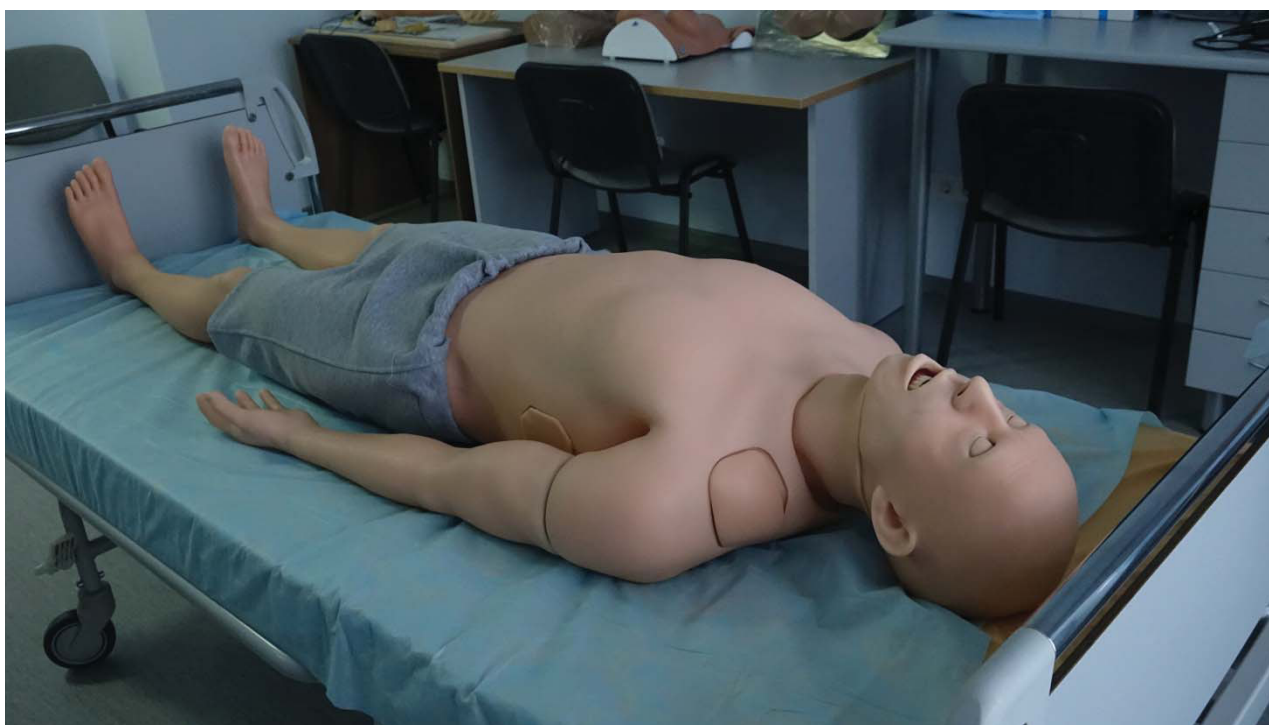


Рис. 2. Станция отработки навыков неотложной помощи.



Рис. 3. Станция отработки навыков сердечно-легочной реанимации.

разовательных учреждениях [4, 5]. На базе ЦГМА пройдет аккредитация по 27 специальностям.

По предварительным данным, количество специалистов, которые будут проходить аккредитацию, составит 370 человек, однако это число может возрасти за счет врачей, закончивших курсы профессиональной переподготовки. Предстоит серьезная подготовительная работа, включающая вопросы обучения, организации, методического сопровождения аккредитации. Потребуется совместные, слаженные усилия всех подразделений, отвечающих за организацию и проведение аккредитации.

Мы надеемся, что накопленный опыт и наличие команды подготовленных специалистов позволят успешно провести первичную специализированную аккредитацию 2020 г., после которой врач-специалисты смогут приступить к успешной работе в больницах, поликлиниках и санаториях системы Управления делами Президента Российской Федерации, а также в других медицинских организациях российского здравоохранения.

Литература

1. Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323. Российская газета. 2011; 263(5639) [About bases of protection of health of citizens of the Russian Federation. Federal law of November 21, 2011 № 323. Russian newspaper. 2011; 263(5639). In Russian].
2. Об утверждении положения об аккредитации специалистов». Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.06.2016 г. № 334н [On approval of the regulations on accreditation of specialists. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of June 6, 2016 №334н. In Russian].
3. О внесении изменений в порядок выдачи свидетельства об аккредитации специалиста, утвержденный приказом Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2016 г. № 352н. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2019 № 586н [About modification of the order of issue of the certificate of accreditation of the specialist approved by the order of the Ministry of health of the Russian Federation of June 6, 2016 №. 352н. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 31.07.2019 №586н. In Russian]

4. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.05.2019 № 326н [On amendments to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 2, 2016 № 334н "On approval of the Regulation on the accreditation of specialists. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 24, 2019 №. 326н. In Russian].

5. О внесении изменений в сроки и этапы аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 декабря 2017 г. № 1043н. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2018 № 898н [On amendments to the terms and stages of the accreditation of specialists, as well as the categories of people with medical, pharmaceutical or other education and subject to accreditation of specialists, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 22, 2017 №. 1043н. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 21, 2018 №. 898н. In Russian].

6. Репин И.Г., Мизин С.П., Шипова А.А., Муришудли Р.Ч. Аброев А.Е. Этапы отработки мануальных навыков при обучении ординаторов хирургических специальностей в условиях симуляционного центра. Виртуальные технологии в медицине. 2017; 2(18): 56-58 [Stages of working out manual skills when teaching surgical residents in the conditions of the simulation center. Virtual technologies in medicine, 2017; 2(18): 56-58. In Russian].



ИТОГИ XII ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ «ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ»

SUMMARIZING THE XII ALL-RUSSIAN UROLOGIC VIDEO CONFERENCE "SURGICAL TREATMENT OF ORGANS OF THE UROGENITAL SYSTEM "

Уважаемые коллеги!

24-25 января 2020 г. проходила XII Всероссийская урологическая видеоконференция «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы», организатором которой являлись сотрудники урологического центра ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ и кафедры ФГБУ ЦГМА УД Президента РФ, под руководством доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ Даренкова Сергея Петровича.

Конференция была проведена на высоком уровне организации. Масштаб и наполнение мероприятия оказались весьма впечатляющими. Были обсуждены вопросы, касающиеся практических проблем лапароскопической и роботической хирургии, реконструктивной урологии, эндоурологии и онкологии. В конференции приняли участие более 400 докторов ведущих московских клиник и других регионов России. Для среднего медицинского персонала была проведена секция — особенности ор-



ганизации «Сестринского процесса» в урологическом стационаре, в которой участвовали более 100 медицинских сестер урологических отделений.

В рамках конференции продемонстрировано более 150 видеодокладов по следующим направлениям: онкология, реконструктивно-пластическая урология, лапароскопическая и роботическая хирургия в урологической практике.

Нельзя обойти стороной и высочайший уровень лекторов конференции, представлявших все ведущие мировые школы урологии и онкоурологии. С образовательными фильмами, посвященными самым современным аспектам мировой урологии, выступили непререкаемые авторитеты нашей специальности, такие как Хансйорк Келлер, Пьер Моно, Николо Станоевич и др.

Данный вид конференции позволяет продемонстрировать в видеоформате основные новые направления лечения урологических больных, что дает возможность производить обмен опытом оперативного лечения ведущих российских и европейских клиник и создавать единые стандарты оперативного лечения.



ИТОГИ I МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА «ГЕНЕТИКА И СЕРДЦЕ»

SUMMARIZING THE FIRST INTERNATIONAL CONGRESS «GENETICS AND THE HEART»

24-25 января 2020 г. в Москве прошел I Международный конгресс «Генетика и сердце». Организаторами конгресса были ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ и Национальная исследовательская лига кардиологической генетики. Основная тематика конгресса касалась проблем изучения кардиологических заболеваний, имеющих генетическое происхождение. Проведение конгресса получило поддержку рабочей группы по заболеваниям мио-

карда и перикарда Европейского общества кардиологов, и среди гостей и участников конгресса были президент этой рабочей группы профессор Yehuda Adler и ее вице-президент кардиолог профессор Antonis Pantazis. В работе конгресса приняли участие ведущие кардиологи Великобритании, Испании, Израиля, Италии, Белоруссии, Болгарии, Германии, Узбекистана, Азербайджана, США. Выступили на форуме и специалисты ведущих российских научно-исследовательских и лечебных учреж-





дений: НМИЦ кардиологии, НМИЦ профилактической медицины, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Томского НИИ кардиологии, НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева и др.

На пленарных заседаниях и симпозиумах участники конгресса обсудили риски внезапной смерти у больных с генетически обусловленными заболеваниями, прогноз при кардиомиопатиях, проблемы реальной клинической практики в оценке риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией, наследственные нарушения липидного обмена, проблемы наследственных кардиоваскулярных заболеваний у детей, интервенции у больных с наследственными заболеваниями, проблему амилоидоза, легочной ги-

пертензии, перикардитов, кардиоонкологии, проблему наследственных сердечно-сосудистых заболеваний в спорте и многие другие темы. Тематика конгресса оказалась интересной не только кардиологам — активными участниками конгресса были детские кардиологи, хирурги, генетики, специалисты по лабораторной диагностике. Большинство заседаний конгресса сопровождалось активной научной дискуссией. Всего за 2 дня в конгрессе приняли участие более 600 слушателей, еще около 900 человек посмотрели трансляции заседаний.

Организаторы конгресса надеются, что мероприятие станет ежегодным и следующий форум пройдет в январе 2021 г.



SUMMARIZING THE FIRST INTERNATIONAL CONGRESS «GENETICS AND THE HEART»

The First International Cardio-genetic Congress ‘Genetics and the Heart’ took place in Moscow on the 24th and 25th of January 2020. The congress was organized by the Central State Medical Academy and the National Research Cardiogenetic League. The main discussions at the Congress surrounded the research problems of inherited cardiovascular diseases. The Congress was supported by ESC Working group Myocardial & Pericardial Diseases. The President of the working group Professor Yehuda Adler and its vice president, cardiologist, Professor Antonis Pantazis were among the

speakers. The leading cardiologists of the UK, Spain, Israel, Italy, Belarus, Bulgaria, Germany, Uzbekistan, Azerbaijan, the USA took part in the congress.

The forum was also attended by specialists from leading Russian research and medical institutions: Russian Cardiology Research and Production Complex named after Chazov, National Health and Research Center of Preventive Healthcare, National Medical Research Center named after Almazov, Tomsk Scientific Research Center, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics etc.





At plenary meetings and symposia, congress participants discussed the risks of sudden death in patients with inherited CVD, the prognosis for cardiomyopathies, the problems of real clinical practice in assessing the risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, dyslipidemias, pediatric CVDs, surgery interventions, amyloidosis, pulmonary hypertension, pericarditis, cardio-oncology, CVDs in athletes and many other topics. The subject of the congress was interesting not only

to cardiologists - pediatric cardiologists, surgeons, geneticists, and specialists in laboratory diagnostics were also active participants in discussions. Most symposia were accompanied by active scientific discussion. More than 600 listeners took part in 2 days congress, another 900 people watched the broadcasts online. Congress organizers hope that the event will become annual and the next forum will be held in January 2021.



БОРИС АЛЕКСЕЕВИЧ СИДОРЕНКО (К 80-летию со дня рождения)

BORIS A. SIDORENKO (on his 80th birthday)

19 января 2020 г. исполнилось 80 лет со дня рождения известного российского кардиолога и терапевта, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Бориса Алексеевича Сидоренко.

Б.А. Сидоренко родился 19 января 1940 г. в Харькове, в семье агронома-микробиолога и пианистки. В девятилетнем возрасте Борис Алексеевич вместе с семьей переехал в Москву, где, окончив школу с серебряной медалью, в 1956 г. поступил во 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. Еще в студенческие годы он проявил интерес и склонность к научной работе, занимаясь в научном кружке на кафедре госпитальной терапии, руководимой крупнейшим советским кардиологом и терапевтом, академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. На этой кафедре, выпустившей многих известных отечественных кардиологов и терапевтов, Борис Алексеевич прошел путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук, активно занимаясь изучением проблемы водно-электролитных расстройств при хронической сердечной недостаточности, что стало содержанием его кандидатской (1967) и докторской (1975) диссертаций. В 1978 г. Б.А. Сидоренко возглавил отделение атеросклероза и хронической коронарной недостаточности Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва). В этот период в отделении проводилось исследование по сравнению хирургического и медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией в рамках советско-американского научного сотрудничества, внедрялись функциональные нагрузочные и фармакологические пробы, начала широко использоваться коронарная ангиография, изучалась роль спазма в патогенезе и клинических проявлениях ишемической болезни сердца. Как главный внештатный кардиолог Москвы Б.А. Сидоренко много сделал для развития кардиологической службы города в самый трудный, началь-



ный период ее становления. В те же годы в масштабах страны при активном участии Б.А. Сидоренко была внедрена функциональная классификация стенокардии. Подготовленная в соавторстве с В.С. Гасилиным монография «Стенокардия» выдержала 2 издания (1981, 1987 гг.) и стала настольной книгой для практических врачей.

В 1986 г. профессор Б.А. Сидоренко перешел на работу в IV Главное управление МЗ СССР (ныне Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ), где возглавил кафедру кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра (ныне кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ) и успешно руководил кафедрой до 2017 г. В течение многих лет кафедра под руководством про-

фессора Б.А. Сидоренко занимала ведущие позиции по качеству и объему педагогической и научной работы. На кафедре поддерживался стабильно высокий уровень образовательных программ, которые всегда включали новейшие знания в сфере медицины и уникальный опыт кафедры. В течение нескольких десятилетий среди слушателей пользуются большим успехом циклы повышения квалификации врачей по кардиологии, терапии, функциональной диагностике, проводимые на кафедре. В этом огромная заслуга Бориса Алексеевича как руководителя и организатора. За годы работы на кафедре Борис Алексеевич воспитал прекрасных ученых и врачей, которые приходят на смену старшему поколению специалистов.

Б.А. Сидоренко успешно сочетает работу ученого, педагога и врача. Более 20 лет Борис Алексеевич являлся научным руководителем по терапии в Центральной клинической больнице с поликлиникой УД Президента РФ и заместителем главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ. Как консультанта врачи высоко его ценили за четкость клинического мышления, умение понять психологию больного.

Многочисленные научные исследования, проводимые под руководством Б.А. Сидоренко по актуальным направлениям кардиологии — ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, — всегда отличались объективностью, четкостью выполнения, высокой научной и практической значимостью. Под руководством Б.А. Сидоренко подготовлено и успешно защищено более 120 кандидатских и докторских диссертаций.

Профессор Б.А. Сидоренко известен большим числом содержательных научных публикаций, сре-

ди которых более 600 журнальных статей, а также монографии и главы в руководствах. Эти публикации, написанные на современном уровне, обобщающие как собственный клинический опыт, так и результаты многоцентровых исследований, национальные и международные рекомендации, вызывают большой интерес у практических врачей, ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

В течение многих лет Борис Алексеевич является членом Ученого совета и членом Диссертационного совета Центральной государственной медицинской академии УД Президента РФ, членом экспертной группы по кардиологии Аттестационной квалификационной комиссии ГМУ УД Президента РФ.

Б.А. Сидоренко неоднократно награждался Почетной грамотой Управления делами Президента РФ за многолетнюю плодотворную работу, большой личный вклад в подготовку научных и медицинских кадров. В 1996 г. Б.А. Сидоренко был удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки РФ». Награжден орденом Дружбы. Является Почетным кардиологом РФ (2010).

Борис Алексеевич работает в журнале «Кремлевская медицина. Клинический вестник» с момента его основания в 1993 г.

Редакционная коллегия и редакция журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник» поздравляют Бориса Алексеевича Сидоренко с замечательным юбилеем!

Дорогой Борис Алексеевич, доброго Вам здоровья, долгих лет активной жизни, семейного благополучия!