

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 4, 2021 г.

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

Заместитель главного редактора:

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

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,

профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No 4, 2021

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Boyarintsev V.V. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

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)
Алекин Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринцов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брезов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Волель Б. А., доцент, 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., академик РАН, 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)
Закарян Н.В., доцент, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Илларионов 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)
Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издаётся 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@cgma.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушкова.

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

Подписной индекс в каталоге Почты России ПМ769

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

Костюк Г.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., доцент, д.м.н. (Москва)
Кутепов Д.Е., д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., д.м.н. (Москва)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., доцент, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов П.В., 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)
Пурсанов М.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Русецкий Ю.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., доцент, 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)
Шатохина Е.А., доцент, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушenkova А.П., д.м.н. (Москва)

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

Published 4 time per year

ISSN 1818-460X

Publishing House:

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

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

Tel.: +7(499) 140-29-54

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

Web : www.kremlin-medicine.ru

Managing Editor: A. Yakushenkova

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

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.

The subscription index in Pochta Rossia's catalog is PIM769

CONTENTS

No 4, 2021

Original article

Nosenko E.M., Nosenko N.S., Mozhukhina E.V.,
Dadova L.V., Kalinin A.A., Kutirev O.E., Ermilov E.V.,
Zharov E.A., Saharov A.B.

5 Duplex scanning in patients with arterial and venous pathology and coronavirus infection

Boyarintsev V.V., Zhuravlev S.V., Kutepov D.E., Pasko V.G.,
Barinov V.E., Nagovitsyn A.V., Gavrilov S.V., Glukhova S.I.,
Tsaplin S.N., Nosko I.V.

17 Convalescent plasma in patients with coronavirus infection

Prokina V.E., Vasilenko E.I., Shpakova K.E.,
Tarasov A.V., Ansheles A.A., Sergienko V.B.

23 Diagnostic significance of the combination of nuclear imaging and laboratory tests in detecting parathyroid adenomas of various forms in patients with primary hyperparathyroidism

Snovskaya M.A., Semikina E.L., Vershinina M.G.,
Konopleva T.N., Zhuzhula A.A.

31 Reference limits of celiac disease markers obtained with ELIA technique and automated analyzer Phadia 250

Alekseeva L.A., Chorbinskaya S.A., Sizov V.V.,
Dokina E.D., Dorofeeva E.V., Kravtsova N.N.,
Poluboyarova N.M., Iosava I.K.

37 Hypertensive disease and arterial rigidity in patients aged 75 and older who were followed-up for many years

Stulin I.D., Malyavin A.G., Musin R.S., Sargsyan K.A.

45 The role of venous dysfunction in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Kozhokaru A.B., Shmyrev V.I., Orlova A.S., Lebedeva D.I.

49 Levetiracetam monotherapy in newly-diagnosed juvenile myoclonic epilepsy in adolescents and adults considering the index of epileptiform activity

Musorina V.L., Laukart E.B., Pelmeneva E.A.

56 Diagnostics of myofascial pain syndromes with an innovative technique of 3D-isokinetic testing of lumbar muscles

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2021

Оригинальная статья

Носенко Е.М., Носенко Н.С., Можухина Е.В.,
Дадова Л.В., Калинин А.А., Кутырев О.Е., Ермилов Е.В.,
Жаров Е.А., Сахаров А.Б.

5 Дуплексное сканирование при заболеваниях артерий и вен на фоне коронавирусной инфекции

Бояринцев В.В., Журавлёв С.В., Кутепов Д.Е., Пасько В.Г.,
Баринев В.Е., Наговицын А.В., Гаврилов С.В., Глухова С.И.,
Цаплин С.Н., Носко И.В.

17 Опыт применения плазмы реконвалесценто- в у больных коронавирусной инфекцией

Прокина В.Е., Василенко Е.И., Шпакова К.Е.,
Тарасов А.В., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б.

23 Диагностическая значимость комплекса радионуклидных и лабораторных методов в выявлении аденом паращитовидных желез при различных формах первичного гиперпаратиреоза

Сновская М.А., Семикина Е.Л., Вершинина М.Г.,
Коноплева Т.Н., Жужула А.А.

31 Референсные границы маркеров целиакии, полученные методом ELIA на автоматическом анализаторе Phadia 250

Алексеева Л.А., Чорбинская С.А., Сизов В.В.,
Докина Е.Д., Дорофеева Е.В., Кравцова Н.Н.,
Полубоярова Н.М., Иосава И.К.

37 Гипертоническая болезнь и артериальная жесткость у пациентов 75 лет и старше, находившихся многие годы на диспансерном наблюдении

Стулин И.Д., Малявин А.Г., Мусин Р.С., Саргсян К.А.

45 Роль венозных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких

Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Лебедева Д.И.

49 Монотерапия леветирacetамом при впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсии у взрослых и подростков с учетом индекса эпилептиформной активности

Мусорина В.Л., Лаукарт Е.Б., Пельменева Е.А.

56 Диагностика миофасциальных болевых синдромов с помощью инновационного метода 3D-изокинетического тестирования мышц поясничного отдела позвоночника

Туш Е.В., Обухова А.Н., Юдина А.Д., Ваякина С.В.,
Строганов А.Б., Галицкий Т.В., Малышев В.В., Умяров М.С.,
Раков А.Д., Калентьев В.И.

64 Гендерные особенности экскреции уратов у детей и подростков

Переходов С.Н., Карпун Н.А., Сницарь А.В., Зеленин Д.А.,
Горбенко М.Ю., Варфаломеев С.И., Панкратов А.А.

70 Опыт применения стентирования артерий голени в лечении критической ишемии нижних конечностей

Обзорная статья

Бояринцев В.В., Закарян Н.В., Белков Д.С., Панков А.С.,
Давтян А.Г., Молохоев Е.Б., Баринов Е.В., Фоменко В.С.

78 Современные возможности экстренной и неотложной рентгенэндоваскулярной хирургии при сосудистых посттравматических повреждениях

Закарян Н.В., Панков А.С., Баринов Е.В., Шелеско А.А.,
Молохоев Е.Б., Давтян А.Г., Баринов Е.В., Белков Д.С.,
Бояринцев В.В.

89 Стентирование вен илиокавального сегмента – обзор литературы

Праскурничий Е.А., Теунова М.Х., Балашова О.А.,
Куличенко С.В., Каримова Д.Ю.

97 Перекрестные синдромы при аутоиммунных заболеваниях печени. Обзор данных литературы и описание клинического случая

Клинические рекомендации

Авторский коллектив

103 Практические вопросы применения эмолиентов в ведении пациентов с ксерозом кожи: резолюция совета экспертов России, Казахстана и Республики Беларусь

Клинический случай

Казаков А.А., Талызин П.А., Буланов М.Н., Пасечник И.Н.,
Бернс С.А.

116 Случай мезентериального тромбоза у больной с фибрилляцией предсердий на фоне длительного приема прямых оральных антикоагулянтов

Tush E.V., Obukhova A.N., Yudina A.D., Vanyakina S.V.,
Stroganov A.B., Galitsky T.V., Malyshev V.V., Umyarov M.S.,
Rakov A.D., Kalentiev V.I.

64 Gender specificity of the urate excretion in children and adolescents

Perekhodov S.N., Karpun N.A., Snitsar A.V., Zelenin D.A.,
Gorbenko M.Yu., Varfalomeev S.I., Pankratov A.A.

70 Shin artery stenting in the critical ischemia of lower extremities

Review

Boyarintsev V.V., Zakaryan N.V., Belkov D.S., Pankov A.S.,
Davtyan A.G., Molokhoyev E.B., Barinov E.V., Fomenko V.S.

78 Modern options of emergency and urgent interventional therapies for vascular post-traumatic injuries

Zakaryan N.V., Pankov A.S., Barinov V.E., Shelesko A.A.,
Molokhoyev E.B., Davtyan A.G., Barinov E.V., Belkov D.S.,
Boyarintsev V.V.

89 Iliocaval vein stenting - a literature review

Praskurnichiy E.A., Teunova M.Kh., Balashova O.A.,
Kulichenko S.V., Karimova D.Yu.

97 The overlap syndrome in autoimmune liver diseases. A literature review and a case report

Clinical guidelines

103 Practical issues of use of emollients in management of patients with xerosis: resolution of the panel of experts from Russia, Kazakhstan and the Republic of Belarus

Clinical case

Kazakov A.A., Talyzin P.A., Bulanov M.N., I.N. Pasechnik,
Berns S.A.

116 A case of mesenteric thrombosis in a patient with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants for a long time

Miscellanea

Gusakova E.V., Tkachenko G.A.

120 Comprehensive rehabilitation of cancer patients in the rehabilitation center of a multiprofile hospital

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 Почты России ПМ769

Разное

Гусакова Е.В., Ткаченко Г.А.

120 Комплексная реабилитация онкологических больных в условиях центра реабилитации многопрофильной больницы

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 25.11.2021 г.
Подписано в печать 10.12.2021 г.
Формат 62х94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 5
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АРТЕРИЙ И ВЕН НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.М. Носенко^{1*}, Н.С. Носенко², Е.В. Мозжухина¹, Л.В. Дадова¹, А.А. Калинин¹,
О.Е. Кутырев¹, Е.В. Ермилов¹, Е.А. Жаров¹, А.Б. Сахаров¹

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва

DUPLEX SCANNING IN PATIENTS WITH ARTERIAL AND VEIN PATHOLOGY AND CORONAVIRUS INFECTION

E.M. Nosenko^{1*}, N.S. Nosenko², E.V. Mozhukhina¹, L.V. Dadova¹, A.A. Kalinin¹,
O.E. Kutirev¹, E.V. Ermilov¹, E.A. Zharov¹, A.B. Saharov¹

¹Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation Moscow, Russia,

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

E-mail: emnosenko2009@yandex.ru

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 сопровождается активацией системы коагуляции и тромботическими осложнениями. Широко распространены тромбозы глубоких и подкожных вен, чаще стали наблюдаться артериальные тромбозы. Одной из причин инсульта может стать диссекция сонной артерии.

Риск тромботических осложнений у больных COVID-19 повышен, несмотря на использование антикоагулянтов, поэтому в диагностические протоколы входило дуплексное сканирование различных сосудистых бассейнов, включая вены верхних и нижних конечностей, сонные артерии, особенно при тяжелом течении заболевания, когда контакт с пациентом затруднен.

В данной публикации описаны причины тромботических осложнений, данные дуплексного сканирования у госпитализированных с коронавирусной инфекцией, а также случаи расслоения сонной артерии в сопоставлении с результатами мультиспиральной компьютерной томографии и ангиографии. Опыт авторов показывает необходимость раннего выявления осложнений с помощью комплекса современных методов исследования на разных стадиях заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, дуплексное сканирование, тромбоз, венозный тромбоз, диссекция артерий.

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 affects the coagulation system and causes thrombotic complications. Thrombosis of deep and saphenous veins is widespread in such patients; arterial thrombosis is more common in them. Dissection of the carotid artery can be one of the causes of stroke.

The risk of thrombotic complications in patients with COVID-19 is higher despite the anticoagulant therapy; therefore, diagnostic protocols include the duplex scanning of various vascular pools, involving veins of upper and lower extremities, carotid arteries, particularly in patients with a severe form of the disease when contact with them is hindered.

In the article, the authors describe causes of thrombotic complications, findings of duplex scanning in hospitalized patients with coronavirus infection, as well as cases of carotid artery dissection in comparison with findings of multispiral computed tomography and angiography.

The authors' experience demonstrates the importance of early detection of complications when using a combination of modern diagnostic tools at different stages of the disease.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, duplex scanning, thrombosis, venous thrombosis, arterial dissection.

Ссылка для цитирования: Носенко Е.М., Носенко Н.С., Мозжухина Е.В., Дадова Л.В., Калинин А.А., Кутырев О.Е., Ермилов Е.В., Жаров Е.А., Сахаров А.Б. Дуплексное сканирование при заболеваниях артерий и вен на фоне коронавирусной инфекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2021; 4: 5-16.

2019, 2020 и 2021 г. знаменуются наличием у миллионов взрослых жителей практически всех стран мира тяжелого острого респираторного заболевания с установленным диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19 и непревзойденной борьбой медиков с этой болезнью [8]. Пандемия ещё долго будет обсуждаться и изучаться медиками всего мира. Особенного внимания заслуживают осложнения и последствия перенесенной инфекции.

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) представляет собой опасное заболевание, вызываемое новым вирусом, против которого у людей нет иммунитета [3]. У большинства заразившихся недуг протекает в форме легкой острой респираторной вирусной инфекции или бессимптомно. Вирус напрямую инфицирует органы человека или вызывает иммунный ответ организма. В 15% случаев заболевание протекает в тяжелой форме, ещё в 5% состояние больных — критическое. Примерно у 90% больных регистрируется вирусная пневмония с повышенной температурой тела, кашлем, которая может приводить к острому респираторному дистресс-синдрому и острой дыхательной недостаточности [21].

Гиперкоагуляция сопутствует коронавирусной инфекции. Лабораторными маркерами являются: повышение уровня Д-димера; повышение уровня фибриногена более 4 г/л (с резким снижением у терминальных пациентов — менее 1 г/л); умеренное снижение числа тромбоцитов (менее 150 тыс/мкл); удлинение протромбинового времени на 3 с и более. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) полагают, что повышение уровня Д-димера в 3–4 раза у пациента с COVID-19 является самостоятельным показанием для госпитализации, однако значимые уровни биомаркеров все еще не до конца изучены [11, 19].

Среди осложнений, которые вызывает коронавирус, образованию тромбов способствует: сгущение крови на фоне высокой температуры и недостаточного употребления жидкости; чрезмерная активность системы комплемента (белкового комплекса, который распознает вирусы и очищает кровь от мертвых клеток); повреждение вирусом эндотелиального слоя сосудов. Риск тромбообразования выше у людей с наследственной склонностью к тромбозу, избыточным весом, сахарным диабетом. У пациентов выявляли клинические и лабораторные признаки тромбоза сосудов на микроциркуляторном уровне (в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени). Грозными осложнениями коронавирусной инфекции являются полиорганная недостаточность, септиче-

ский шок и тромбоэмболия ветвей легочной артерии [8,28].

Дуплексное сканирование (ДС) вен нижних конечностей считали необходимым выполнять больным коронавирусной пневмонией, несмотря на терапию, включавшую антикоагулянты, так как частота тромбозов связана с тяжестью заболевания [19,23]. С 5 апреля 2020 г. по 15 сентября 2021 г. (18 мес) мы выполнили ДС в инфекционных отделениях, в том числе в отделении интенсивной терапии, пациентам, находящимся на постельном режиме, портативным прибором Philips CX-50 или специально выделенным для больных коронавирусной инфекцией ультразвуковым аппаратом экспертного класса Vivid E95 фирмы GE [17]. Осмотрено 2966 больных; тромбозы различной локализации выявлены у 556 (18.7%) человек, из них тромбозы глубоких вен определили у 396 (71%) больных, подкожные вены были тромбированы у 160 (28.8%) человек.

Нами обследована группа больных с диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложненная внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией с дыхательной недостаточностью 1–3-й степени.

Больным было выполнено ДС глубоких вен нижних конечностей. Пациенты осмотрены в положении лежа на спине и на животе. Тест Вальсальвы не проводился в связи с наличием различных степеней дыхательной недостаточности или искусственной вентиляции легких. Проводились пробы проксимальная компрессия датчиком и дистальная компрессия (рис 1).

Достоверное увеличение уровня Д-димера не всегда соответствовало наличию крупных венозных тромбов. Скорее всего, образование внутрисосудистого тромбоза объяснялось общей реакцией организма на вирусную инфекцию с сочетани-



Рис. 1. Больной М., 71 года. ДС задних большеберцовых вен левой нижней конечности с обтурирующими протяженными анэхогенными тромбами (показаны стрелками). Атеросклероз и кальциноз задней большеберцовой артерии с гемодинамически значимым сужением просвета. Продольная проекция.

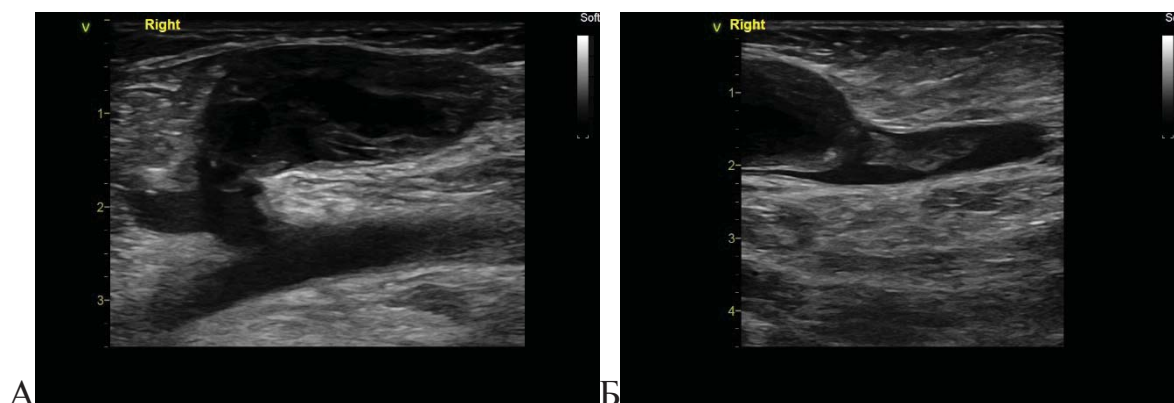


Рис. 2. (А, Б). Больная Е., 75 лет. А – ДС проксимального отдела общей бедренной вены, сафенофеморального соустья и тромбированного проксимального отдела значительно варикозно-трансформированной большой подкожной вены правой нижней конечности с распространением флотирующей верхушки тромба до уровня сафенофеморального соустья (показано стрелками). Продольное сканирование. Б – ДС среднего отдела значительно варикозно-трансформированной большой подкожной вены с гиперэхогенными тромботическими массами, дистальнее, просвет большой подкожной вены с необтурирующими гиперэхогенными тромботическими массами умеренно расширен (показано стрелками). Продольное сканирование.

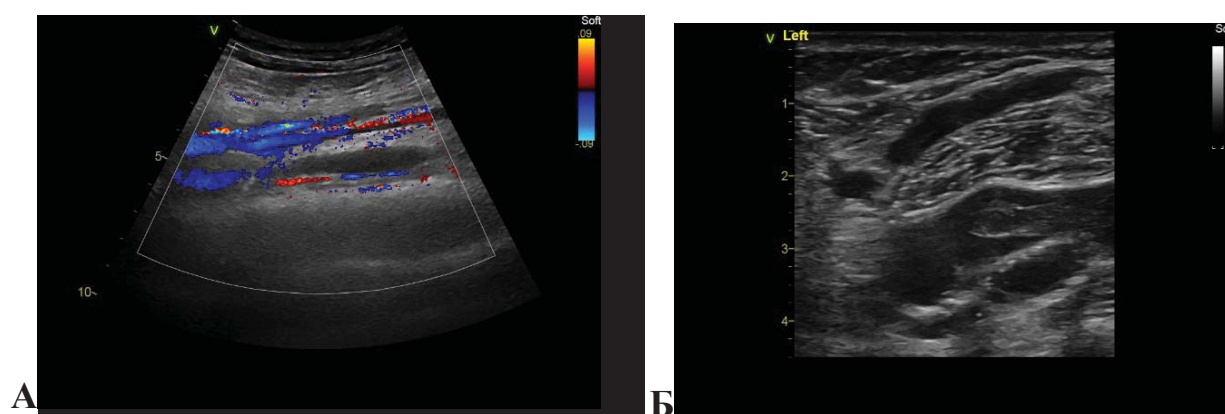


Рис. 3. (А, Б) Больной М., 60 лет. А – ДС необтурирующих тромбов глубоких малоберцовых вен голени левой нижней конечности (показаны стрелками). Продольная проекция. Б – необтурирующие тромбы глубоких малоберцовых вен распространяются до уровня средней трети подколенной вены, где флотирует верхушка тромба (показано стрелкой).

ем факторов: гиперкоагуляции, повреждения сосудистой стенки и замедления кровотока [25].

После обнаружения тромботических масс требовалось динамическое наблюдение с помощью метода ДС на фоне усиленной антикоагулянтной терапии [26, 29]. Пациентке Е., 75 лет, после перенесенной вирусной пневмонии и выписки из отделения интенсивной терапии потребовался перевод в отделение сосудистой хирургии для проведения оперативного лечения по поводу тромбоза вен нижних конечностей (рис. 2, А,Б).

Согласно данным, представленным в редакционной статье журнала «Кардиология», тяжелое течение инфекции COVID-19 обычно осложняется коагулопатией. Опубликованы данные о возможности возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с COVID-19, а также о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при тяжелом течении инфекции [11,19,26].

Тромбоз глубоких вен голени — один из наиболее серьезных факторов риска по тромбоэмболии ветвей легочной артерии и часто встречающихся патологических процессов в практике курации больных, находящихся на постельном режиме. Восходящий тромбоз глубоких вен голени, может распространиться на подколенные, бедренные и подвздошные вены. Высокие скоростные показатели кровотока в проксимальных отделах вен создают условия для разделения тромботических масс.

Большую угрозу тромбоэмболических осложнений представляют флотирующие тромбы, имеющие по данным ДС только одну точку фиксации в дистальном отделе глубокой вены, способные превращаться в эмболы [4-6] (рис. 3, А,Б).

Окклюзивные и неокклюзивные (пристеночные) венозные тромбы менее опасны по флотации, но имеется риск их распространения и инфицирования [4] (рис.4, А-В).

Пациентам стационара с идентифицированной и подтвержденной лабораторным тестирова-

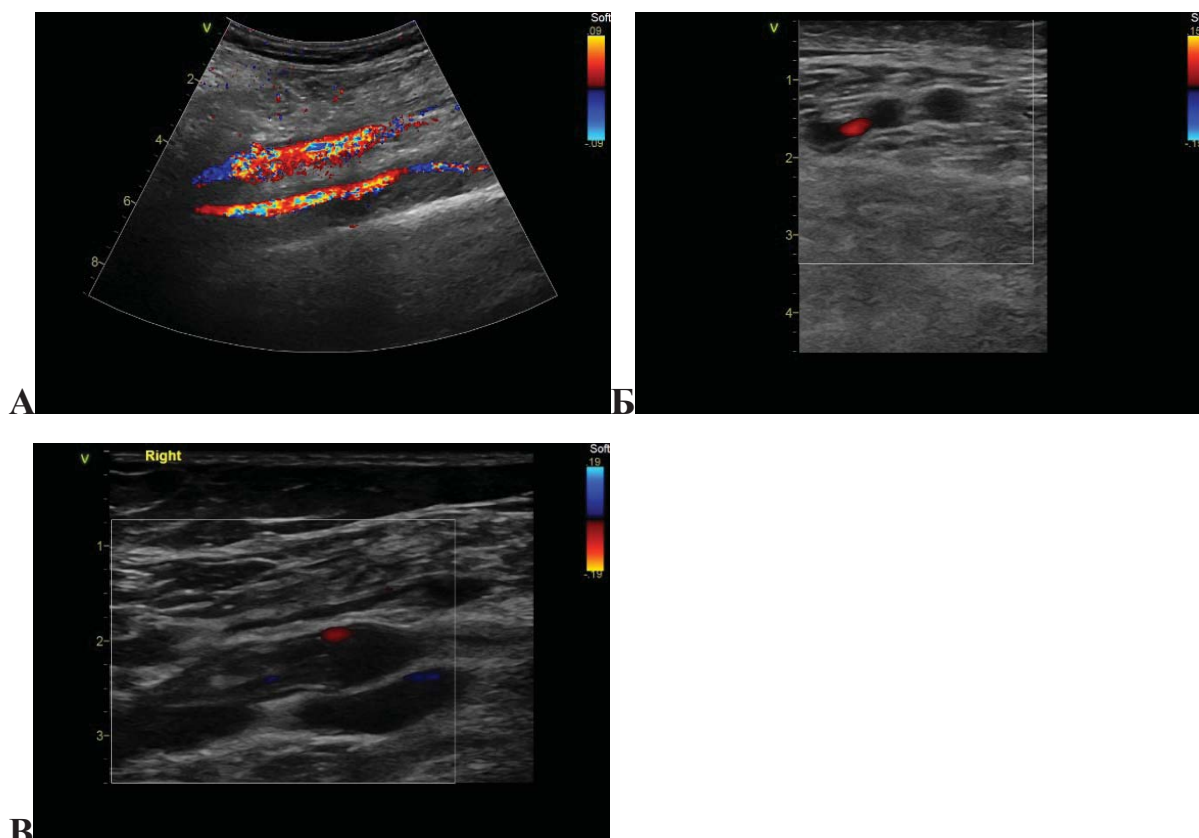


Рис. 4 (А-В). Больная А., 72 лет. А – ДС протяженного обтурирующего тромба одной из малоберцовых вен голени (показано стрелками). Продольная проекция. Б – расширенные, обтурированные анэхогенными тромбами глубокие икроножные (суральные) вены правой голени (показано стрелками). Суральная артерия проходима, картограмма - монохромная (красная), не расширена, диаметр 0.2 мм. Поперечная проекция. В – гипозоногенные тромботические массы из малоберцовой вены распространяются в подколенную вену до уровня щели коленного сустава, где верхушка тромба протяженностью 2.8 см фиксирована к стенкам вены (показано стрелками). Продольная проекция.

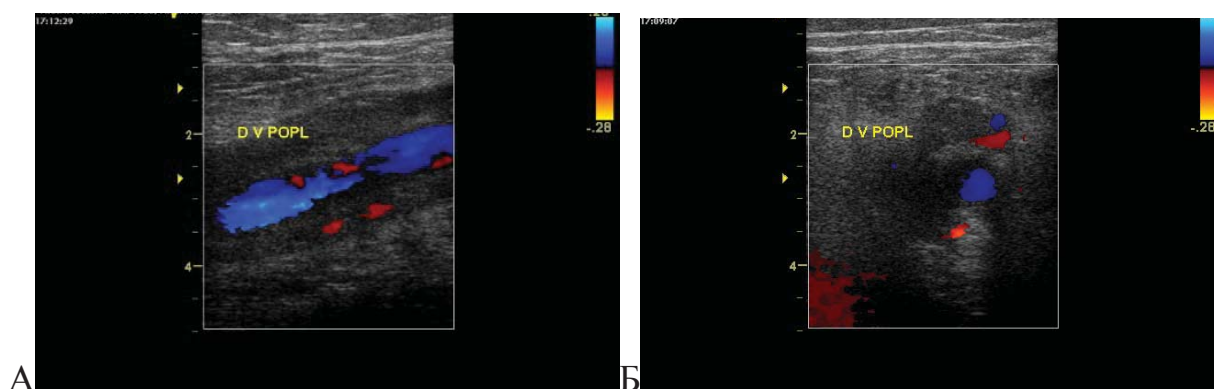


Рис.5 (А,Б). Больная Р., 62 лет. А – ДС протяженных, необтурирующих тромбов обеих подколенных вен правой нижней конечности (показано стрелками). Внутри тромботических масс определяются единичные мелкие монохромные (красные) картограммы кровотока реканализации. Продольная проекция. Б – тромбы обеих правых подколенных вен (показано стрелками) с точечными участками монохромного (красного) кровотока реканализации. Поперечная проекция.

нием коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, независимо от тяжести клинических признаков и симптомов производили компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости [13,15].

КТ выявляла наличие внебольничной, как правило, двусторонней, полисегментарной пневмонии. Основными находками при пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового

стекла» или консолидации, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких [8]. Критическое поражение легких характеризовалось наличием очагов заполнения воздушных альвеол экссудатом, транссудатом, кровью или плевро-диафрагмальных спаек и (двустороннего гемоторакса) скопления крови в плевральной полости с обеих сторон [13,21-23]. У пациентов с вирусной пневмонией, находившихся на по-

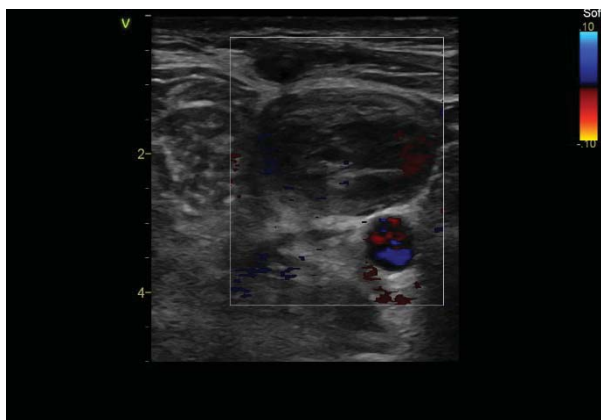


Рис. 6. Больной С., 54 лет. ДС после удаления центрального венозного катетера из тромбированной, значительно расширенной внутренней яремной вены (стрелка) по сравнению с проходимой, расположенной глубже общей сонной артерией. Поперечная проекция.

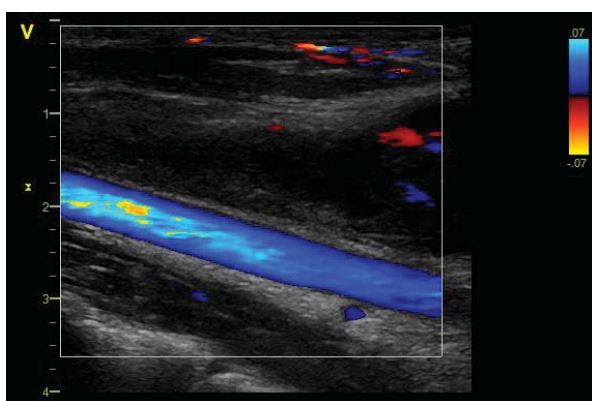
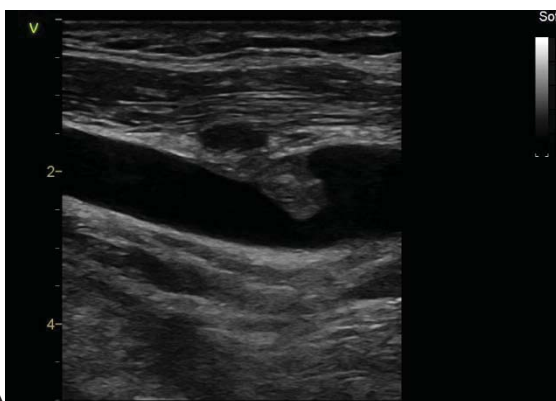


Рис. 7. Больной С., 54 лет. ДС при тромбозе правой внутренней яремной вены (показано стрелками) после удаления центрального венозного катетера. Продольная проекция.

стельном режиме с дыхательной недостаточностью 2-3-й степени, проводилась терапия с вдыханием кислорода и респираторной поддержкой (вплоть до искусственной вентиляции легких).

Вышеперечисленное требовало для исключения тромбообразования в обязательном порядке проводить ДС вен нижних конечностей у постели больного (рис.5, А,Б).



А



Б

Рис. 8 (А, Б). Больной Я., 50 лет. А – ДС локального умеренной эхоплотности тромба на клапане передней стенки правой внутренней яремной вены (показаны стрелкой) Продольная проекция. Б – локальный умеренной эхоплотности тромб (показано стрелкой) на клапане внутренней яремной вены, значительно расширенной по сравнению с правой общей сонной артерией. Поперечная проекция.

На фоне массивной инфузионной терапии у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, в обязательном порядке методом ДС осматривали вены шеи и верхних конечностей. У пациентов с COVID-19 диагностировали тромботические осложнения с выявлением различных по величине и качеству тромбов в осмотренных венах (рис.6 и 7).

При ДС выявлялись тромбозы внутренних яремных и подключичных вен, опасные по флотации, которые часто формировались на фоне проведения катетеризации (рис. 8, А,Б) [9,10]. Ультразвуковой диагноз требовал удаления центральных венозных катетеров из тромбированных яремных и подключичных вен; периферических катетеров из подкожных вен верхних конечностей. Миграция тромбов из сосудов системы верхней полой вены в ветви легочной артерии встречается крайне редко [4]. Такой тромбоз может способствовать распространению и инфицированию тромботических масс, а следовательно, нуждается в медицинской курации с ультразвуковым контролем. С учетом факторов риска выполнялось ДС вен шеи и верхних конечностей даже при отсутствии жалоб на боли и визуальных признаков тромбоза (отека, изменений окраски кожных покровов и расширения поверхностной венозной сети) (рис.8, А,Б) [17].

Диссекция сонных артерий

По данным ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ С.А. Бойцова и О.О. Шахматовой, обобщивших международную информацию, к основным сердечно-сосудистым осложнениям COVID-19 относятся тромбозы: чаще венозные, реже - артериальные (острый коронарный синдром, инсульт, тромбозы периферических артерий). Из анализа множества данных известно, что примерно у 20% пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеются тромботические осложнения, инсульт встречается в 3% случаев [2, 19,26].

К нарушениям мозгового кровообращения с развитием острой или хронической цереброваскулярной болезни может привести спонтанно развившееся или вызванное какими-либо причинами расслоение (диссекция) общих и внутренних сонных артерий. Расслоение артериальной стенки встречается редко. По данным С.Д. Хатчисон и К.К. Холмс (2018), спонтанные расслоения сонных артерий встречаются с частотой от 1 до 3 на 100 000 в год и являются причиной инсульта в группе молодых людей и людей среднего возраста в 10-25% случаев. Значительная часть диссекций сопровождается образованием интрамуральной гематомы, в 50% случаев возникают синдром Горнера и симптомы ишемии головного мозга [16]. Причина диссекции сонных артерий не всегда ясна, иногда это явление происходит спонтанно, чаще после травмы головы и шеи. Некоторые авторы связывают его происхождение с наличием дегенерации сосудистой стенки, дефектом синтеза коллагена или системным заболеванием, например, синдромом Марфана [1,5,6,7,22,27]. На фоне новой коронавирусной инфекции частота встречаемости артериальных, в том числе симптомных, диссекций увеличилась [22, 27].

Мы наблюдали в течение 6 мес 4 случая диссекции сонных артерий с развитием неврологической симптоматики. Приводим клинические примеры (1-3) (рис. 9-13). Цефалгическому синдрому у этих больных предшествовала подтвержденная лабораторным тестированием коронавирусная инфекция COVID-19 с последующим появлением признаков постковидного синдрома. Для верификации показаний ДС сосудов головы и шеи использовали результаты компьютерной томографии (КТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и рентгеноконтрастной ангиографии. Результаты этих исследований цитированы из историй болезни пациентов ЦКБП УД Президента РФ.

По данным Т.В. Балахоновой, локальное расслоение стенки артерии происходит в результате надрыва интимы в артерии с образованием дополнительного просвета и интрамуральной гематомы со сдавлением истинного просвета сосуда и последующей его окклюзией или возникновением расслаивающей аневризмы. Как правило, расслоение происходит между интимой и медией, реже — между интимой и адвентицией. При этом формируется дополнительный, или «ложный», просвет, который может сообщаться с истинным просветом артерии или не сообщаться с ним [1].

В.П. Куликов считает, что в зоне диссекции может развиваться острая тромботическая окклюзия, приводящая к дальнейшему распростране-

нию процесса в дистальном направлении (в том числе интракраниально), что провоцирует нарушение кровотока через истинный просвет артерии и развитие инсульта [7]. Поражение экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий может приводить к ишемии мозга с развитием неврологической симптоматики. Пациенты осмотрены неврологами, после чего назначено ДС сосудов головы и шеи. Алгоритм ультразвукового обследования брахиоцефальных сосудов включает исследование на экстра- и интракраниальном уровне [14-18]. ДС показано пациентам с транзиторной и очаговой неврологической симптоматикой (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [7,20,21]. Клиническая картина зависит от того, в какой области мозга ухудшается кровоснабжение. Обычно очаговая симптоматика развивается внезапно, продолжительность и темпы обратного развития симптомов характеризуют тяжесть поражения и компенсаторные возможности мозгового кровообращения [12].

Клинический пример 1

Больная Г., 38 лет. Основное заболевание: код по МКБ-10: I65.2 Диссекция проксимального и среднего отделов шейной части (C1-сегмента) с тромбированием ложного просвета и формированием 60% стеноза; аневризматического расширения дистального отдела (C2-сегмента) правой внутренней сонной артерии.

Диагноз: Синдром Бернара—Горнера. Цефалгический синдром.

Клинические проявления в виде головной боли и опущения правого века возникли после сна. Госпитализирована по месту жительства, по данным проведенного обследования выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии в экстра- и интракраниальном отделах, проводилось консервативное лечение с положительной динамикой. В анамнезе: накануне перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести, стабильное. Неврологическая симптоматика: полуптоз, энофтальм, миоз справа, гиперестезия правой половины лица.

Заключение: признаки расслоения проксимального и среднего отделов правой внутренней сонной артерии со стенозированием истинного канала в среднем отделе по передней стенке до 60% и тромбированием ложного канала по задней стенке. Дистальный отдел внутренней сонной артерии лоцировать не удается.

СКТ-ангиография экстра- и интракраниальных брахиоцефальных артерий. Справа ВСА в области устья расширена до 8 мм на протяжении 12

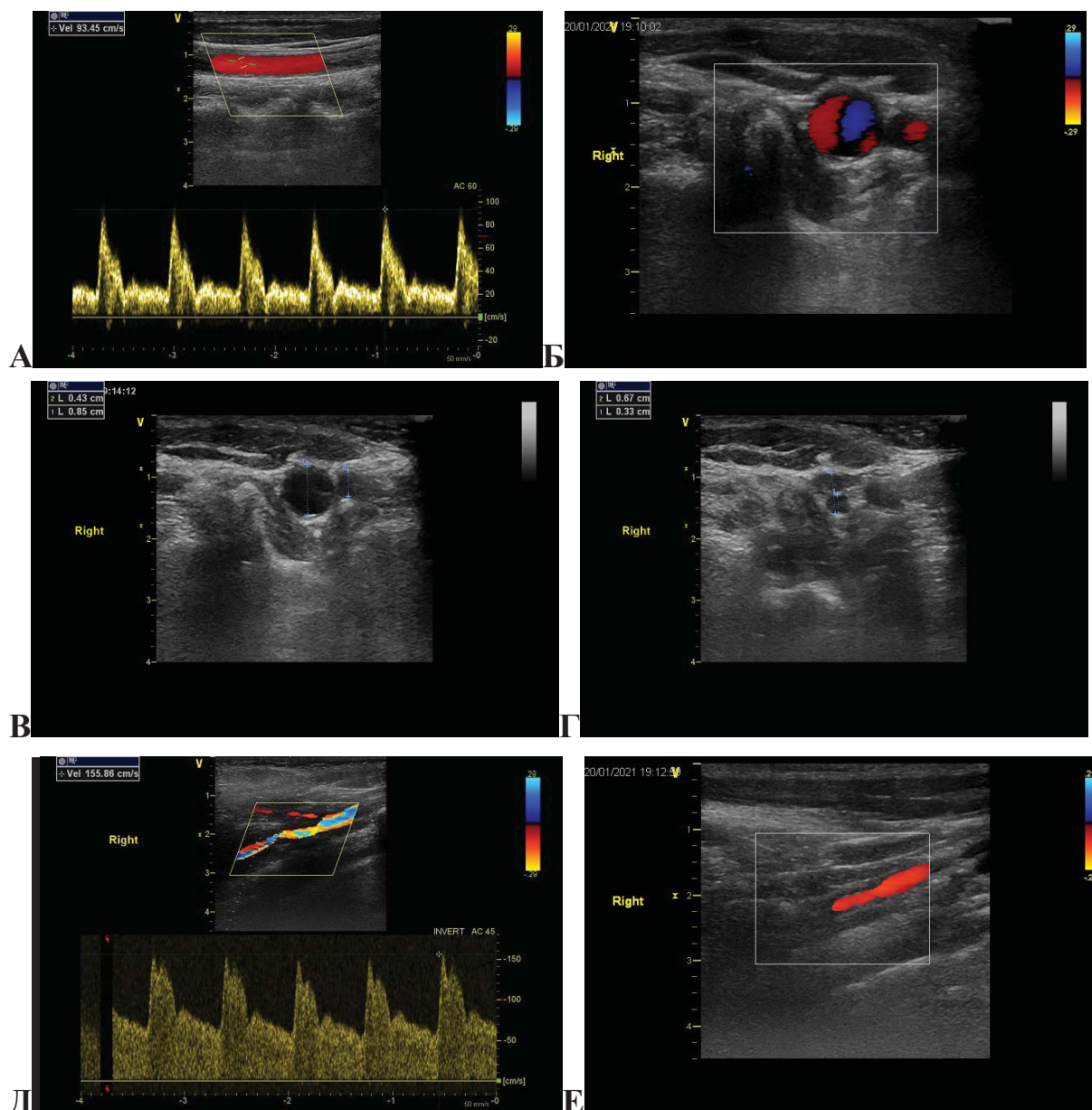


Рис. 9 (А-Е) Больная Г., 38 лет. А. ДС правой общей сонной артерии (ОСА) с линейной скоростью кровотока (ЛСК) 93 см/с. Продольное сканирование. Б, В – поперечное сканирование устьев ВСА и наружной сонной артерии (НСА) с диаметрами 0.85 и 0.43 см соответственно. Г – поперечное сканирование с диаметрами проксимального отдела ВСА 0.67 см; истинного и ложного каналов 0.34 и 0.33 см соответственно (тромбированный ложный канал показан стрелкой). Д – ЛСК в суженном на 60% истинном канале среднего отдела ВСА – 156 см/с (стрелка). Е – картограмма монохромного кровотока суженного дистального отдела ВСА (тромбированный ложный канал показан стрелками).

мм; дистальнее – диаметр 3.2 см. На расстоянии 40.0 мм от устья отмечаются признаки диссекции с общим расширением просвета до 9.0 мм на протяжении 32 мм, с мягкими пристеночными тромботическими массами (тромбоз ложного просвета); истинный просвет сужен до – 3 мм (стеноз 60%).

Заключение: КТ-признаки диссекции (расслоения) проксимального и среднего отделов (С1-шейного сегмента) правой внутренней сонной артерии с тромбированием ложного просвета в дистальном отделе и значительным сужением (не менее 60%) истинного просвета.

СКТ головного мозга. Заключение: КТ данных о наличии изменений плотности белого вещества не выявлено.

Ангиография брахиоцефальных артерий. Выполнена селективная ангиография правых общей и наружной сонных артерий – артерии проходимы. ВСА проходима на всем протяжении, в С1-сегменте (шейном сегменте) малого диаметра. В С2-сегменте (в каменистом сегменте) определяется аневризматическое расширение мешковидной формы, размером 6.9x8.4 мм, без признаков выхода контрастного материала за пределы сосудистой стенки. Дистальные отделы внутренней сон-

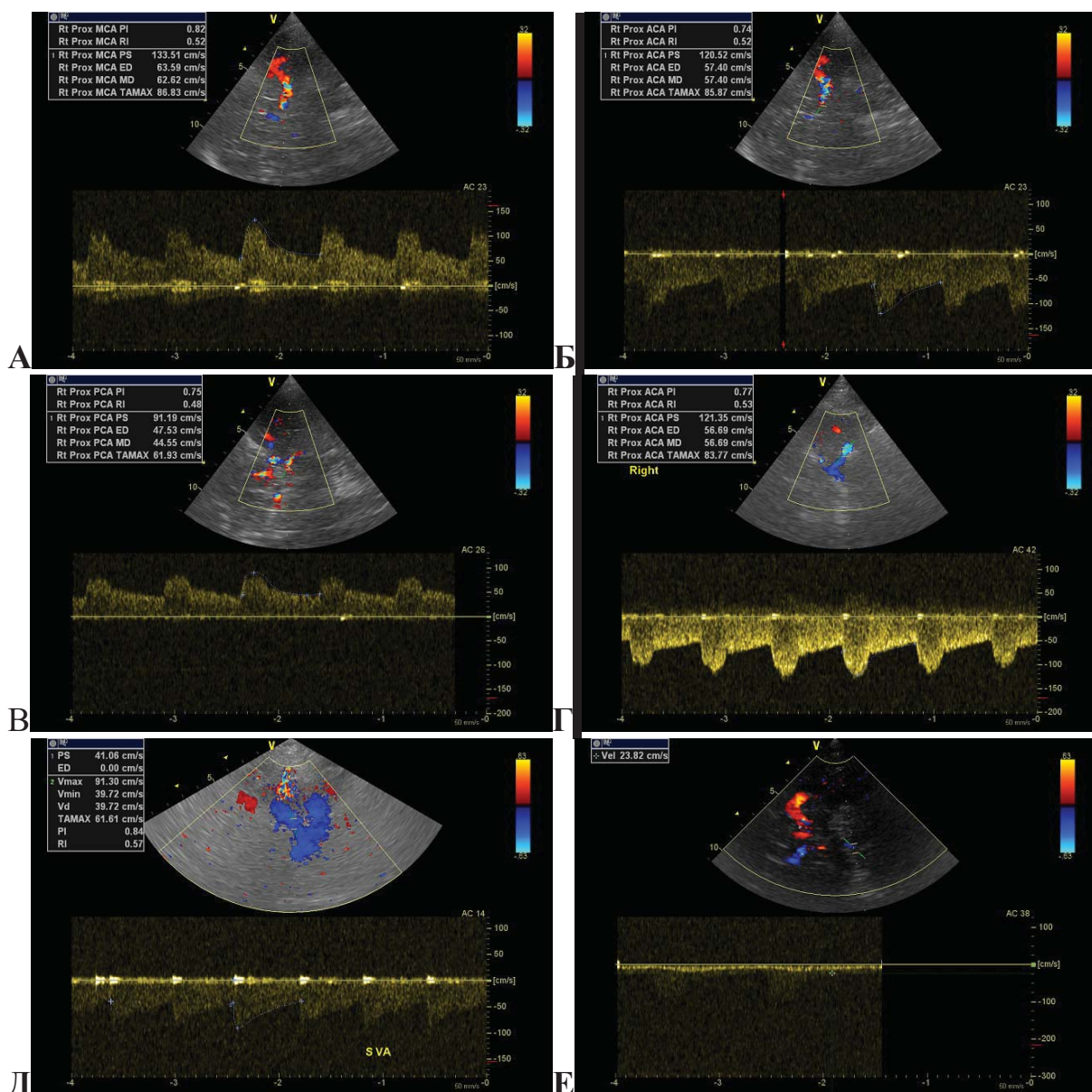


Рис. 10 (А-Е) Больная Г., 38 лет. А – ДС сосудов основания мозга: А – правой средней мозговой артерии (стрелка); Б – правой передней мозговой артерии (стрелка); В – правой задней мозговой артерии (стрелка); Г – правой позвоночной артерии (стрелка) (А-Г); скоростные показатели кровотока (ЛСК) по правым средней, передней и задней мозговым артериям компенсаторно увеличены. Индексы, характеризующие уровень мозгового сосудистого сопротивления в исследованных бассейнах, соответствуют возрастной норме. Д – ЛСК по левой позвоночной артерии не увеличена (стрелка); Е – вена Розенталя справа с признаками умеренно выраженной венозной внутричерепной гипертензии (стрелка).

ной артерии проходимы, без изменений. Передняя и средняя мозговые артерии проходимы, без изменений

Операция: ангиография внутренней сонной артерии. По данным проведенного исследования выявлена диссекция правой ВСА в проксимальной и средней третях шейного С1-сегмента с тромбированием ложного просвета, формированием стеноза 60% и аневризматического расширения 6.9х8.4 мм на границе С1-С2-сегментов. Учитывая сложное поражение и высокие риски, от оперативного вмешательства в настоящее время решено воздержаться, рекомендовано динамическое наблюдение.

Клинический пример 2

Больной Ш., 43 года. Основное заболевание: код по МКБ-10: I65.2 Критический стеноз правой внутренней сонной артерии на фоне диссекции интимы. Диагноз: Неполный синдром Горнера Цереброваскулярная болезнь.

Жалобы: на головную боль в лобно-височной области справа, периодически в затылочной области, опущение правого века.

В анамнезе накануне госпитализации коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием).

Объективный осмотр: состояние средней тя-

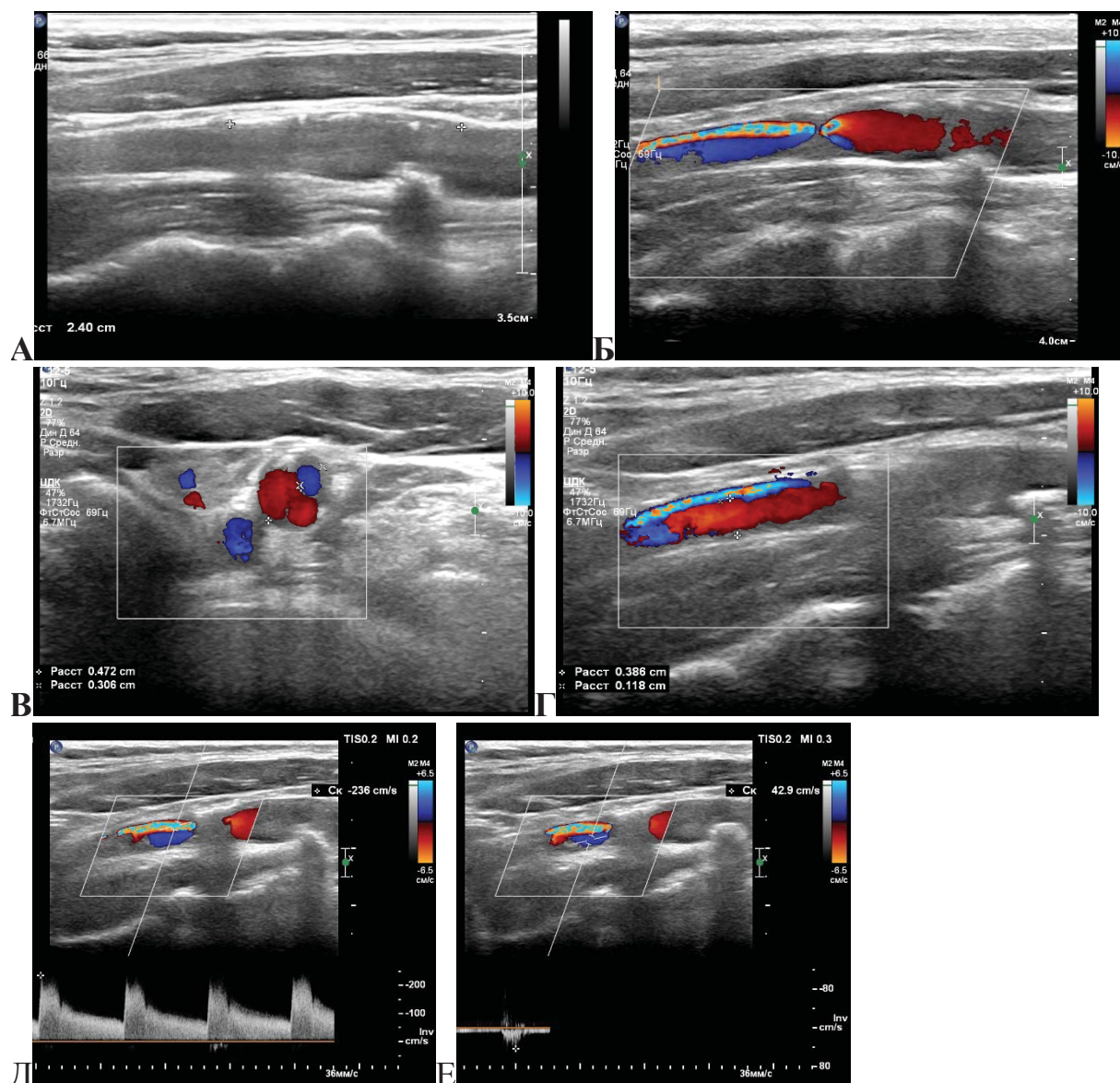


Рис. 11 (А-Е). Больной Ш., 43 лет. ДС правых ОСА и ВСА. Концентрическое стенозирование области каротидной бифуркации и проксимального отдела ВСА кальцинированными атеросклеротическими бляшками (стрелки) с расслоением дистального отдела правой ВСА на протяжении 3.8 см, с формированием двух каналов кровотока: истинного - диаметром 0.3-0.12 см с ЛСК 236 см/с (тонкая стрелка) и ложного - диаметром 0.47-0.39 см, с ретроградным кровотоком и ЛСК 43 см/с (толстая стрелка). Каналы разделены между собой отслоенной интимой.

жести. Сознание ясное. Грубая неврологическая симптоматика отсутствует. Полуптоз, энофтальм, миоз справа, гиперестезия правой половины лица.

Заключение: атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий с кальцинированными, концентрически расположенными, атеросклеротическими бляшками и расслоением дистальной части экстракраниального отдела правой внутренней сонной артерии со стенозированием истинного просвета от 60 до 85% и формированием ложного канала с ретроградным направлением кровотока, со стенозированием просвета от 40 до 50%.

МРТ головного мозга. Заключение: МР-данных о наличии очагового поражения вещества головного мозга не получено. МР-признаки коррелиру-

ют с данными КТА БЦА — диссекция, стеноз экстракраниального отдела правой ВСА.

МСКТ брахиоцефальных артерий. Выявлен критический стеноз дистальной части экстракраниального отдела правой внутренней сонной артерии с диссекцией на протяжении 5 см.

Операция: ангиография внутренней сонной артерии и транслуминальная баллонная ангиопластика внутренней сонной артерии со стентированием. Выполнена селективная ангиография правых общей и внутренней сонных артерий. На границе C1-C2-сегментов (экстракраниальный сегмент) внутренней сонной артерии имеется протяженный стеноз до 90% на фоне диссекции интимы, постстенотические отделы — без изменений. Выполнено стентирование правой внутренней сонной артерии на

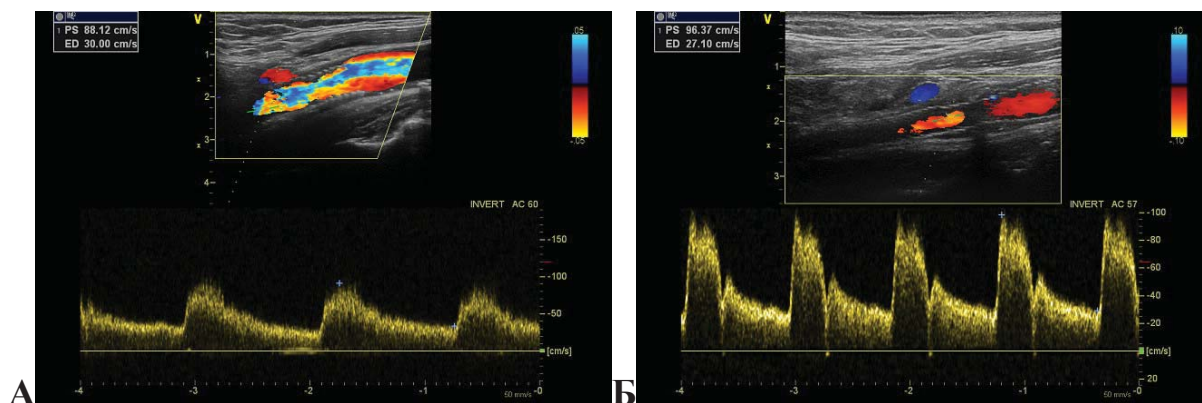


Рис. 12 (А, Б) Больной Ш., 43 лет. А – ДС стентированных дистального отдела правой ОСА и проксимального отдела правой ВСА (стент показан стрелкой). Б – ДС стентированных дистального отдела правой ОСА; проксимального и дистального отделов правой ВСА (стент показан стрелками).

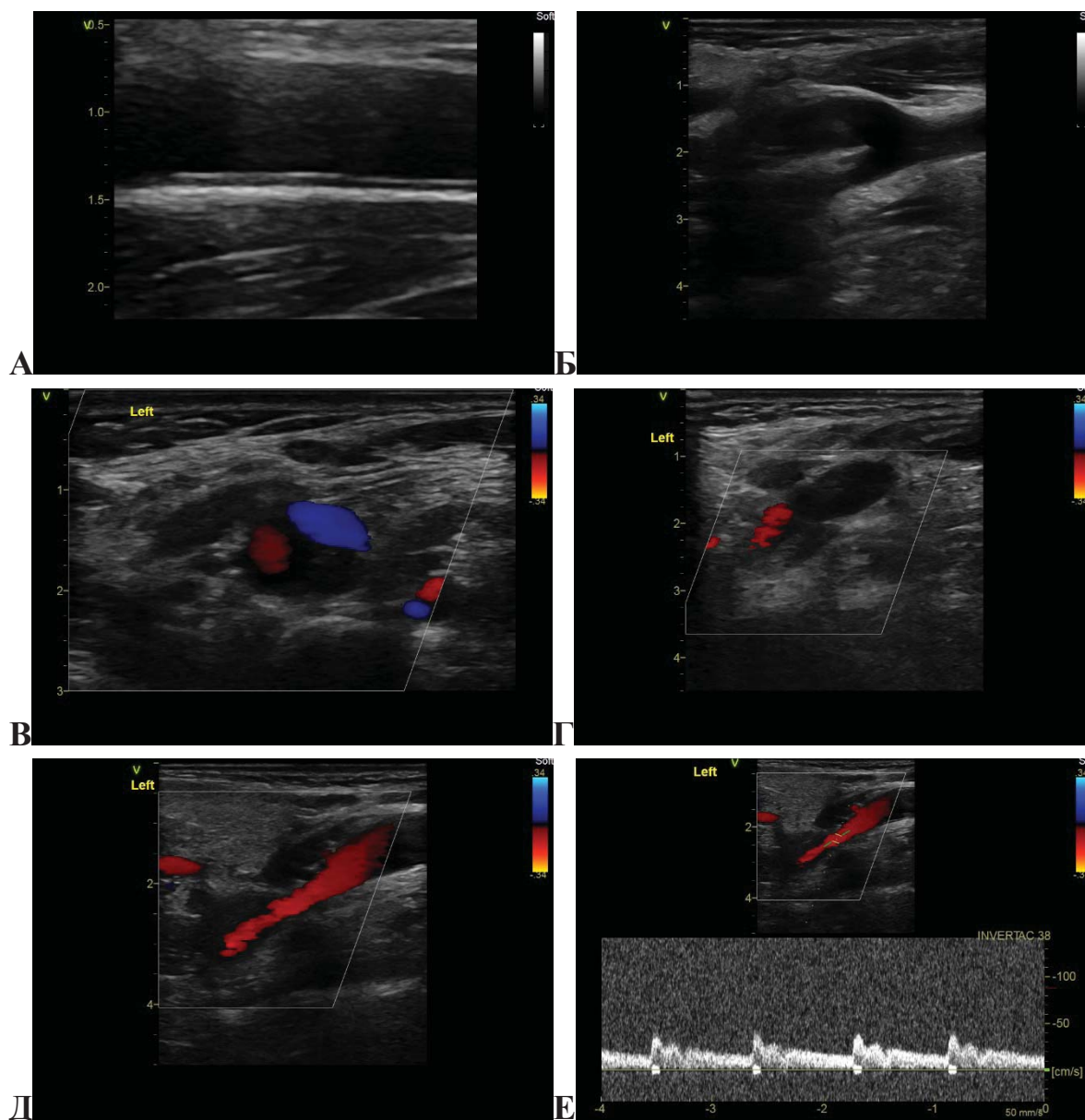


Рис. 13 (А-Е). Больная С., 36 лет. ДС левых ОСА и ВСА. ОСА не изменена. Определяется диссекция области каротидной бифуркации и ВСА на всем протяжении с формированием неравномерно стенозированного просвета: в области каротидной бифуркации на 60% (преимущественно по задней стенке) (стрелки); устья и проксимального отдела ВСА (преимущественно по передней стенке) (стрелки) на 70%; дистального отдела левой ВСА до 95% (по передней стенке), снижением ЛСК антеградного направления до 35 см/с.

границе C1-C2-сегментов. Имплантирован периферический стент 6.0-8.0x40 мм.

МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий на экстра- и интракраниальном уровне. Правая ВСА — состояние после транслуминальной баллонной ангиопластики. В дистальном отделе шейной части ВСА визуализируется проходимый стент, диаметром от 4 мм в проксимальном отделе до 2 мм дистально, контрастируется однородно.

Заключение:

1. Проходимость стента дистального отдела ОСА диаметром от 4 мм на протяжении 2.5 см сохранена.

2. Проходимость стента проксимального и дистального отделов правой ВСА на протяжении 5.2 см диаметром от 4 и 3 мм сохранена.

Клинический пример 3

Больная С., 36 лет. Основное заболевание, код по МКБ-10: I65.2. Диссекция левой ВСА на экстра- и интракраниальном уровне. Сосудисто-мозговая недостаточность II степени по А.В.Покровскому (нарушение мозгового кровообращения). Диагноз: Синдром Бернара—Горнера. Цефалгический синдром. **МКБ-10: M32** Системная красная волчанка хронического течения с поражением кожи. Жалобы на асимметрию лица, преходящее онемение в правых конечностях. Накануне перенесла коронавирусную инфекцию, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием).

Заключение: расслоение левой внутренней сонной артерии с обтурацией ложного канала гипозоногенными тромботическими массами, преимущественно по передней стенке, и стенозированием истинного канала: в области каротидной бифуркации и проксимальном отделе на 60%; в дистальном отделе до 95%.

МСКТ-ангиография экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Заключение: КТ-картина с признаками диссекции экстракраниального (C1) отдела с формированием ложного канала, локализующегося преимущественно по передней стенке ВСА, и ее стенозирование на 85-95%, и окклюзии видимых отделов (выше каротидного синуса) (C2) сегмента левой ВСА.

Клинический случай больной В., 32 лет, с расслоением ВСА в данном обзоре мы не приводим, поскольку у пациентки имелось аутоиммунное системное заболевание — болезнь Шегрена, которое выявилось на фоне постковидного синдрома, хотя ранее был диагностирован неспецифический аорто-артериит и проведено лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов.

Заключение

Из появившегося опыта диагностики и лечения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 можно сделать вывод о необходимости ранней верификации тромбоза вен и артерий с динамическим наблюдением на различных стадиях заболевания, включая постковидный синдром, с помощью дуплексного сканирования как оптимального (неинвазивного, доступного и информативного) метода диагностики.

Благодарности:

Авторы благодарят сотрудников отделений ЦКБП УД Президента РФ: рентгеновской диагностики и томографии под руководством к.м.н. О.В.Крючковой и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, заведующего отделением д.м.н. А.В.Тер-Акопяна.

Авторы благодарят кардиологов, неврологов и терапевтов ЦКБП УД Президента РФ, без совместной работы с которыми невозможной была бы эта публикация.

Особенная благодарность авторов медицинской сестре высшей категории кабинета сосудистых исследований ОФД ЦКБП УД Президента РФ Елене Владимировне Деревницкой.

Литература

1. Атьков О. и др. (ред.). *Ультразвуковое исследование сердца и сосудов* // Litres. — 2019. — С.456. [Atkov O. et al. (Ed.). *Ultrasound examination of the heart and blood vessels* // Litres. — 2019. — С.456. In Russian].
2. Бойцов С.А., Шахматова О.О. Поражение сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Профилактика осложнений, возможные последствия и дальнейшее лечение. [Boytsov S.A., Shakhmatova O.O. Damage to the cardiovascular system in coronavirus infection. Prevention of complications, possible consequences and further treatment. In Russian].
3. Gorbalenya A. E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. — 2020. doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
4. Евдокимов А. Г., Тополянский В. Д. Болезни артерий и вен. — 2012. — С. 256. [Evdokimov A. G., Topolyansky V. D. Diseases of the arteries and veins. — 2012. — P. 256. In Russian].
5. Куликов В. П. и др. *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний*. — 2011. [Kulikov V.P. *Ultrasound diagnosis of vascular diseases*. Moscow. — 2011. In Russian].
6. Куликов В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов. — 2015. — С. 12-19 [Kulikov V.P. *The Basics of vascular Ultrasound*. — 2015. — P. 12-19. In Russian].
7. Куликов В.П., Шульгина Л.Э. *Ультразвуковое исследование магистральных и периферических сосудов* // Функциональная диагностика: национальное руководство под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2019. — С.374-391. [Kulikov V.P., Shulgina L.E. *Ultrasound examination of great and peripheral vessels* // *Functional Diagnostics: National Guide*, ed. N.F.Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media. — 2019. — С.374-391. In Russian].
8. Никифоров В. В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диа-

гностика, лечение и профилактика. — 2020. [Nikiforov V. V. et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. — 2020. In Russian].

9. Носенко Е.М., Носенко Н.С. Цветовое дуплексное сканирование артерий верхних конечностей // Ультразвуковое исследование магистральных и периферических сосудов под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа Moscow: GEOTAR-Media. — 2019. — С. 407-418. [Nosenko E.M., Nosenko N.S. Color duplex scanning of upper limb arteries // Ultrasound examination of great and peripheral vessels, ed. N.F. Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media. — 2019. — P. 407-418. In Russian].

10. Носенко Е.М., Носенко Н.С., Дадова Л.В. Ультразвуковое исследование артерий и вен верхних конечностей. Учебное пособие // М.: Видар-М. — 2020. — С. 240. [Nosenko E.M., Nosenko N.S., Dadova L.V. Ultrasound examination of the arteries and veins of the upper extremities. Textbook // Moscow: Vidar-M. — 2020. — P. 240].

11. Шляхто Е. В. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 // Кардиология. — 2020. — Т. 60. — №. 6. — С. 4–14. [Shlyakhto E. V. et al. Use of Statins, Anticoagulants, Antiaggregants and Antiarrhythmic Drugs in Patients with COVID-19. In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1180.

12. Савельева В. С., Кириенко А. И. Сосудистая хирургия: Национальное руководство // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2014. [Savelyeva V.S., Kirienko A.I. Vascular surgery: National guidelines // Moscow: GEOTAR-Media. — 2014. In Russian].

13. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. American College of Radiology. 2020. URL: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19>.

14. Садовников В.И. Допплерография. Интерпретация спектров артериального кровотока. Руководство для врачей // М.: ООО «Фирма СТРОМ». — 2018. — С.191. [Sadovnikov V.I. Doppler ultrasonography. Interpretation of arterial blood flow spectra. A guide for doctors // M.: LLC «Firma STROM». — 2018. — P.191. In Russian].

15. Терновой С. К. и др. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 8-15. [Ternovoy SK et al. COVID-19: the first results of radiation diagnostics in response to a new challenge // Russian electronic journal of radiation diagnostics. — 2020. — V. 10. — №. 1. — P. 8-15. In Russian]. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-1- 8-15. 16.

16. Хатчинсон С. Д., Холмс К. К. Ультразвуковая диагностика в ангиологии и сосудистой хирургии // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2018. [Hutchinson S.D., Holmes K.K. Ultrasound diagnostics in angiology and vascular surgery // Moscow: GEOTAR-Media. — 2020. In Russian].

17. Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. — 2012. — С. 383. [Shumilina MV Complex ultrasound diagnostics of peripheral vascular pathology. — 2012. — P. 383. In Russian].

18. Шумилина М. В. и др. Алгоритм ультразвукового обследования брахиоцефальных сосудов. — 2019. — С. 52. [Shumilina MV et al. Algorithm for ultrasound examination of brachiocephalic vessels. — 2019. — P. 52. In Russian].

19. Al-Ani F., Chehade S., Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review // Thrombosis research. — 2020. — V. 192. — P. 152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039. In English.

20. Brott T. G. et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease // J Am Coll Cardiol. — 2011. — V. 57. — №. 8. — P. 516-94.

21. Brott T. G. et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease // J Am Coll Cardiol. — 2013. — V. 57. — №. 8. — P. 516-94.

22. Gencler O. S., Ege M. R., Aslan A. Unilateral common carotid artery dissection in a patient with recent COVID-19: An association or a coincidence? // Journal of Clinical Neuroscience. — 2021. — V. 87. — P. 26-28. doi: 10.1016/j.jocn.2021.02.010. In English.

23. Kerbikov O. et al. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe COVID-19 // International Journal of Hematology. — 2021. — V. 113. — №. 3. — P. 344-347. doi: 10.1007/s12185-020-03061-y. In English.

24. Lax S. F. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Annals of internal medicine. — 2020. — V. 173. — №. 5. — P. 350-361. doi: 10.7326/M20-2566.

25. Malas M. B. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine. — 2020. — V. 29. — P. 100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639. In English.

26. Middeldorp S. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID 19 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2020. — V. 18. — №. 8. — P. 1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888.

27. Morassi M. et al. Bilateral carotid artery dissection in a SARS-CoV-2 infected patient: causality or coincidence? // Journal of Neurology. — 2020. — V. 267. — №. 10. — P. 2812-2814. doi: 10.1007/s00415-020-09984-0.

28. Thachil J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2020. — V. 18. — №. 5. — P. 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.

29. Wada H. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. — 2013. doi: 10.1111/jth.12155.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.В. Бояринцев², С.В. Журавлёв^{1,2}, Д.Е. Кутепов^{1,2*}, В.Г. Пасько^{1,2}, В.Е. Баринов^{1,2},
А.В. Наговицын¹, С.В. Гаврилов^{1,2}, С.И. Глухова³, С.Н. Цаплин¹, И.В. Носко¹

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

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

³ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

CONVALESCENT PLASMA IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

V.V. Boyarintsev², S.V. Zhuravlev^{1,2}, D.E. Kutepov^{1,2*}, V.G. Pasko^{1,2}, V.E. Barinov^{1,2},
A.V. Nagovitsyn¹, S.V. Gavrilov^{1,2}, S.I. Glukhova³, S.N. Tsaplin¹, I.V. Nosko¹

¹Clinical Hospital №1 of Department of President Administration, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of the President, Moscow, Russia,

³Research Institute of Rheumatology named V. A. Nasonova, Moscow, Russia

E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цель – изучить эффективность применения плазмы реконвалесцентоу больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Исследование было выполнено за период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. В исследование включено 103 больных (59 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 40 до 97 лет, проходивших лечение в стационаре с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Все больные были разделены на две группы в зависимости от терапии: в основной группе ($n=57$) таргетная терапия была дополнена переливанием плазмы реконвалесцентоу, контрольная группа ($n=46$) получила таргетную терапию. Эффективность переливания плазмы реконвалесцентоу оценивали по двум критериям. Первый критерий – динамика клинико-лабораторных показателей: сатурация, С-реактивный белок, ферритин, лимфоциты. Второй критерий – сравнение течения заболевания (% перевода больных в отделение реанимации) и летальности в исследуемых группах. **Результаты и обсуждение.** Переливание плазмы реконвалесцентоу способствовало снижению маркеров воспаления и повышению сатурации. У больных контрольной группы отмечалось повышение маркеров воспаления на протяжении всего периода наблюдения. **Заключение.** Установлено, что переливание плазмы реконвалесцентоу позволяет снизить маркеры воспаления у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с больными, получавшими только таргетную терапию. Однако переливание плазмы реконвалесцентоу не влияет на соотношение смертности между группами – 17.5 vs 15.2% ($p=0.7518$).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, плазма реконвалесцентоу, летальность.

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of convalescent plasma in patients with coronavirus infection COVID-19.

Material and methods. The trial was done in December 2020 - February 2021. It included 103 patients (59 men, 44 women), aged 40 - 97 who were hospitalized with coronavirus infection COVID-19. All patients were divided into two groups depending on the prescribed therapy: studied group ($n = 57$) - targeted therapy added with convalescent plasma transfusion; control group ($n = 46$) - targeted therapy. The effectiveness of convalescent plasma transfusion was assessed by two criteria: the first one - dynamics of clinical and laboratory parameters (saturation, C-reactive protein, ferritin, lymphocytes); the second one - comparison of the disease course in both groups (% of patients transferred to ICU) and the mortality rate in both groups. **Results and discussion.** The convalescent plasma transfusion promoted the decrease of inflammation markers and the increase of oxygen saturation. In patients from the control group, the increase of inflammation markers was recorded throughout the entire observation period.

Conclusion. It has been established that the transfusion of convalescent plasma can reduce inflammation markers in patients with coronavirus infection COVID-19 compared to patients with the same disease who received only targeted therapy. However, the transfusion of convalescent plasma does not change the intergroup mortality ratio of 17.5% vs 15.2% ($p = 0.7518$).

Key words: coronavirus infection, convalescent plasma, mortality.

Ссылка для цитирования: Бояринцев В.В., Журавлёв С.В., Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Баринов В.Е., Наговицын А.В., Гаврилов С.В., Глухова С.И., Цаплин С.Н., Носко И.В. Опыт применения плазмы реконвалесцентоу у больных коронавирусной инфекцией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 17-22.

Вирусы семейства Coronaviridae встречаются у многих птиц, а также у некоторых млекопитающих, таких как летучие мыши, верблюды, мыши, кошки, собаки и чешуйчатые

муравьеды [1,2]. В последние два десятилетия в семействе Coronaviridae появились два смертельных для человека вируса – это коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS) (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (MERS-CoV) [3,4]. В декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР) был обнаружен новый представитель семейства Coronaviridae, который ассоциируется с тяжёлой пневмонией и высокой частотой госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Этот вирус получил обозначение SARS-CoV-2 (COVID-19).

Вирус SARS-Cov-2 в процессе своего репликационного цикла вызывает повреждение и гибель инфицированных вирусом клеток и тканей. Репликация вируса SARS-Cov-2 в эпителии дыхательных путей приводит к развитию пироптоза и синдрома капиллярной утечки. В свою очередь, пироптоз запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, которая превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [6,7]. Тяжёлое течение заболевания, вызванное вирусом SARS-Cov-2, сопровождается развитием такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Дыхательная недостаточность (ДН) как проявление ОРДС, является причиной смерти у 70% больных [8,9].

В настоящее время лечение коронавирусной инфекции является сложной задачей, так как не существует эффективных схем применения лекарственных препаратов. Не доказали снижения смертности в результате применения схемы лопинавир/ритонавир [1]. Именно поэтому поиск оптимальных схем и препаратов для лечения больных COVID-19 остается актуальным. Одним из возможных вариантов лечения является переливание плазмы реконвалесcentов (ПР). В основе действия ПР лежит принцип пассивной иммунизации, направленной на контроль чрезмерного воспалительного каскада, вызванного инфекционными агентами. Эффективность ПР была отмечена ранее при лечении гриппа А (H1N1) pdm09, испанского гриппа А (H1N1) и SARS-CoV [10]. В настоящее время механизм действия ПР полностью не изучен. Считается, что в ПР содержатся нейтрализующие антитела NAb, IgG и противовоспалительные цитокины, которые блокируют воспалительные цитокины, комплемент и активацию макрофагов [10]. Первые сообщения о применении ПР при лечении больных коронавирусной инфекцией COVID-19 носят характер описания отдельных клинических случаев и небольших групп больных. По данным К. Дуан

и соавт. (2020), применение ПР продемонстрировало снижение вирусной нагрузки и улучшение клинического состояния больных коронавирусной инфекцией [11,12].

Цель исследования – изучение эффективности применения плазмы реконвалесcentов у больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. В исследование включено 103 больных (59 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 40 до 97 лет, проходивших лечение в стационаре с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Из 103 больных вирус был идентифицирован у 80 (77.7%). Все больные были разделены на две группы в зависимости от терапии: в основной группе (ОГ) ($n=57$) – таргетная терапия была дополнена переливанием ПР, контрольная группа (КГ) ($n=46$) получала таргетную терапию. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Переливание ПР проводили в среднем на 2-е (1; 14) сутки от момента госпитализации и начала таргетной терапии.

Основными показаниями для переливания ПР являлись: сатурация $<95\%$ на атмосферном воздухе, лимфоциты $<1.2 \cdot 10^9/\text{л}$, отсутствие динамики или отрицательная динамика на фоне проводимой терапии, тяжелая коморбидная патология, которая потенциально ухудшала прогноз течения заболевания.

Всего было выполнено переливание 58 доз ПР: 56 больным перелита одна доза ПР, 1 больному – 2 дозы ПР. Переливание ПР проводили с выполнением проб на совместимость. С целью предупреждения развития аллергических реакций перед переливанием ПР вводили дексаметазон 4–8 мг, после переливания ПР – глюконат кальция 10 мл.

Эффективность переливания ПР оценивали по двум критериям. Первый критерий – динамика клинико-лабораторных показателей: сатурация (SpO_2), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лимфоциты. Второй критерий – сравнение течения заболевания в исследуемых группах (% перевода в отделение реанимации) и летальности в ОГ и КГ.

Контроль исследуемых показателей проводили при поступлении больного в стационар (исходно), на 1-2-е, 4-5-е, 6-7-е и 8-9-е сутки нахождения в стационаре.

Полученные результаты обработаны статистически. Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t -критерию Стьюдента. Для оценки достоверности результа-

Таблица 1

Характеристика больных коронавирусной инфекцией

Показатели	Основная группа Me (Min; Max)	Контрольная группа Me (Min; Max)
Количество больных	57	46
Пол, м/ж	33/24	26/20
Возраст, годы	69 (40; 97)	68 (47; 92)
Коморбидная патология:		
ГБ	40 (70.2%)	33 (71.4%)
ИБС	23 (40.3%)	15 (32.6%)
СД	11 (19.3%)	8 (17.4%)
ХОБЛ	5 (8.7%)	9 (19.6%)
Онкология	12 (21.0%)	5 (10.8%)
ХБП	7 (12.3%)	2 (4.3%)
Ожирение	21 (36.8%)	19 (41.3%)
ИМТ, кг/м ²	27.8 (20.4; 47.4)	29.0 (20.7; 49.1)
КТ, %	40 (0; 90)	30 (5; 90)
NEWS, балл	3 (0; 9)	3 (0; 8)
Госпитализация в реанимацию	8 (14.0%)	3 (6.5%)
Перевод в реанимацию	15 (26.3%)	12 (26.1%)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела, КТ – компьютерная томография, NEWS – National Early Warning Score, Me – медиана, Min – минимум, Max – максимум.

тов исследования использовались также непараметрические методы (критерий Манна–Уитни и критерий Пирсона (хи-квадрат)). Изменения считались достоверными, если величина p не превышала 0.05.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у больных ОГ наблюдались признаки ДН – SpO₂ на атмосферном воздухе не превышала 92.1±4.5% (табл. 2), что требовало ингаляции увлажненным кислородом у 91.2% больных.

У 8.7% больных проводилась неинвазивная или инвазивная вентиляция легких. На 1-2-е сутки после переливания ПР отмечалось достоверное повышение SpO₂ с 92.1±4.5 до 94.4±5.1 ($p=0.0032$) (см. табл. 2).

При обследовании больных ОГ были выявлены маркёры воспаления: повышение СРБ до 64.7±11.0 мг/л и ферритина до 961.6±102.6 нг/мл. Динамика маркёров воспаления у больных данной группы на фоне проводимой терапии представлена в табл. 2, из которой видно, что показатели ЛДГ, несмотря на проводимую терапию, включая переливание ПР, имели тенденцию к росту на протяжении всего периода наблюдения. Повышение уровня лимфоцитов у больных ОГ отмечалось на 6-7-е сутки динамического наблюдения. Следует отметить, что у 28.8% больных была отрицательная динамика течения заболевания, что потребовало перевода в отделение реанимации. Летальность в ОГ составила 17.5%.

Больные КГ при поступлении в стационар нуждались в кислородной поддержке в виде ин-

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей больных основной группы

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	1-2-е	4-5-е	6-7-е	8-9-е
SpO ₂ , %	92.1±4.5	94.4±5.1*	95.7±2.5*	95.1±3.2*	95.4±3.4*
СРБ, мг/л	64.7±11.0	34.0±5.8*	12.1±2.5*	10.8±2.9*	10.7±2.9*
Ферритин, нг/мл	961.6±102.6	1016.1±106.7	983.4±97.7	906.5±87.3	867.7±83.7
Л, 10 ⁹ /л	0.9±0.1	0.8±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1
ЛДГ, ед/л	386.5±182.55	416.1±190.3	451.5±243.9*	541.3±299.4*	520.5±341.5*

Примечание: SpO₂ – сатурация, СРБ – С-реактивный белок, Л – лимфоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, * – $p<0.05$ по сравнению с исходными значениями (t -критерий Стьюдента).

Динамика клинико-лабораторных показателей больных контрольной группы

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	1-2-е	4-5-е	6-7-е	8-9-е
SpO ₂ , %	94.3±3.3	95.3±1.9	95.1±3.7	96.1±1.9*	95.9±2.2*
СРБ, мг/л	63.1±11.2	60.1±10.7	28.5±5.9*	37.6±9.2	32.3±10.2*
Ферритин, нг/мл	623.9±78.3	753.1±88.4	900.4±92.3*	956.1±96.2*	999.5±91.1*
Л, •10 ⁹ /л	1.2±0.1	1.1±0.1	0.9±0.1	1.1±0.1	1.2±0.1
ЛДГ, ед/л	321.7±148.5	359.6±166.3	406.8±240.4*	454.2±232.8*	454.7±276.9*

Примечание: SpO₂ – сатурация, СРБ – С-реактивный белок, Л – лимфоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа,

*- $p < 0.05$ по сравнению с исходными значениями (t -критерий Стьюдента).

галяции увлажнённым кислородом, у 2.2% больных тяжесть ДН потребовала проведения неинвазивной вентиляции лёгких. Динамика SpO₂ у больных КГ представлена в табл. 3.

У больных КГ достоверное снижение СРБ происходило на 4-5-е сутки динамического наблюдения (28.5 ± 5.9 мг/л; ($p = 0.0076$)). В последующие периоды наблюдения данный показатель имел тенденцию к повышению, оставаясь существенно ниже исходных значений (табл. 3). Показатели ферритина и ЛДГ сохраняли тенденцию к росту и на 8-9-е сутки повысились до 999.5 ± 91.1 нг/мл ($p = 0.0023$) и 454.7 ± 276.9 ед/л ($p = 0.0433$) соответственно (см. табл. 3). Динамика лимфоцитов представлена в табл. 3. За время динамического наблюдения 26.1% больных из КГ были переведены в отделение реанимации и летальность составила 15.2%.

В исследуемых группах не выявлено достоверных различий по возрасту и тяжести состояния. В обеих группах большую часть составляли мужчины – 57.8 и 56.5% соответственно (см. табл. 1). Анализируя коморбидную патологию больных коронавирусной инфекцией COVID-19, необходимо отметить, что в обеих группах преобладали гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и ожирение (табл. 1). Однако, как видно из табл. 1, в ОГ количество больных с онкологическими заболеваниями, хронической болезнью почек и сахарным диабетом было больше, чем в КГ. Сравнительный анализ динамики ферритина и СРБ между исследуемыми группами представлен на рис. 1 и 2.

Несмотря на переливание ПР, у 24.5% больных КГ было отмечено нарастание ДН, что по-

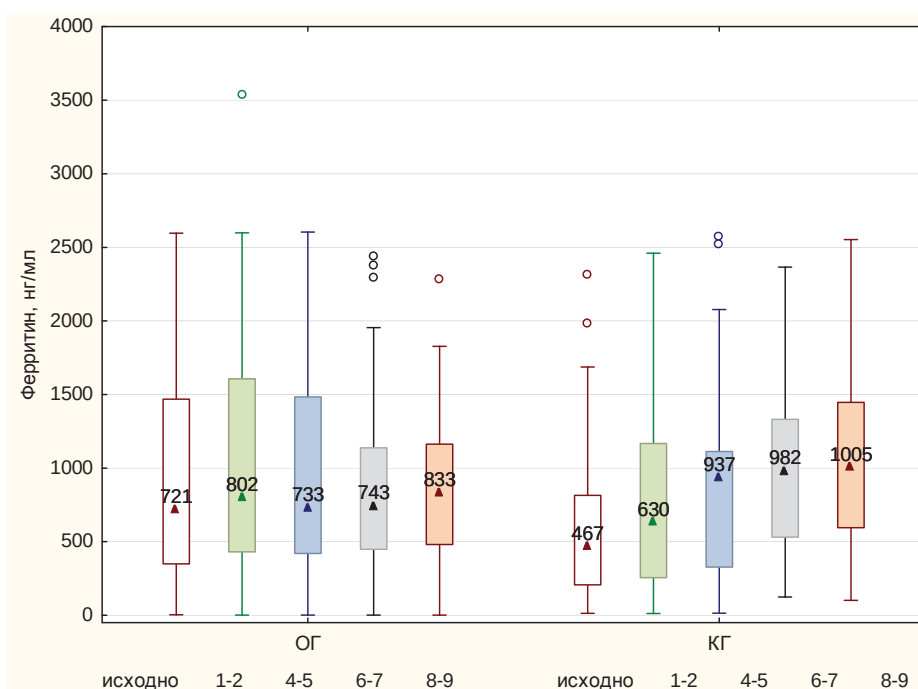


Рис. 1. Динамика ферритина (медиана) в группах на этапах наблюдения (сут)
ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, 25-й, 75-й процентиль, метод Манна–Уитни.

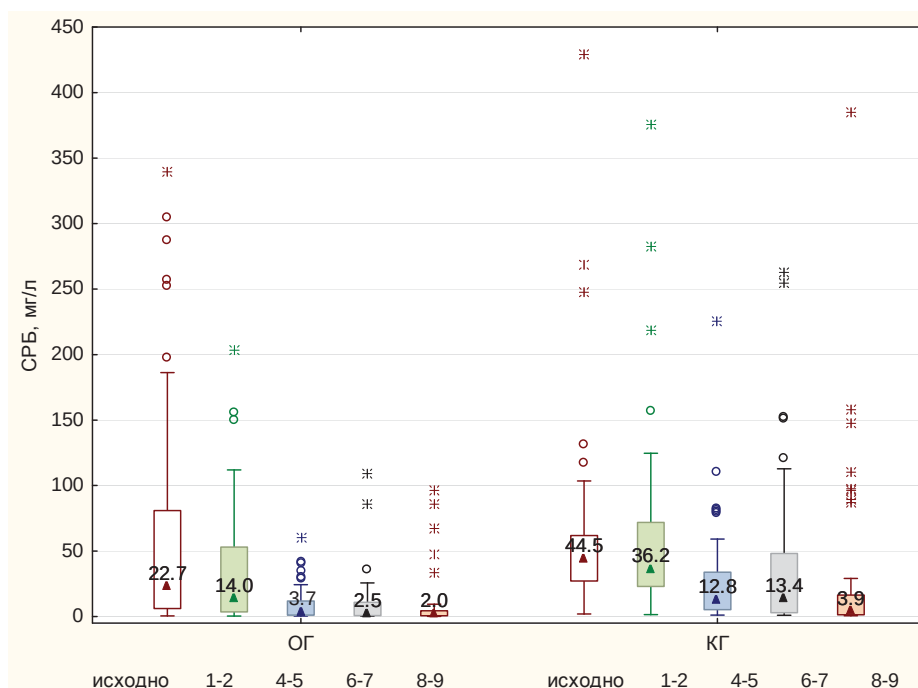


Рис.2. Динамика С-реактивного белка (медиана) в группах на этапах наблюдения (сут).
ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, 25-й, 75-й процентиль, метод Манна–Уитни.

требовало изменения респираторной поддержки и перевода к более «агрессивной» методике. В КГ прогрессирование ДН и соответственно смена режимов вентиляции лёгких были зафиксированы у 19.6% больных. Сравнивая частоту перевода в отделение реанимации, следует подчеркнуть, что не было отмечено различий между группами ($p=0.3144$). При сравнении летальности мы не обнаружены статистически значимых достоверных различий между ОГ и КГ – 17.5 против 15.2% ($p=0.7518$).

Заключение

Использование ПР может иметь большое значение в нынешней пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, учитывая отсутствие специфических профилактических и терапевтических вариантов лечения. Необходимо подчеркнуть, что переливание реконвалесцентных продуктов крови не является новым клиническим инструментом лечения инфекционных заболеваний. Исторически сложилось так, что пассивная иммунотерапия включала в себя цельную кровь реконвалесцентов, ПР, иммуноглобулин человека для внутривенного или внутримышечного введения, иммуноглобулин человека с высоким титром и поликлональные или моноклональные антитела [10].

В настоящее время в опубликованных работах содержатся противоречивые данные относи-

тельно эффективности ПР. Первые клинические отчёты, которые включали данные небольших групп больных, были обнадеживающими, так как демонстрировали положительную клинко-лабораторную динамику на фоне переливания ПР [10,12]. Обобщение результатов применения ПР у больных COVID-19 было представлено Р. Janiad и соавт. (2021). Авторы проанализировали результаты 10 рандомизированных контрольных исследований (РКИ), основной целью которых было сравнение клинических исходов при применении ПР с плацебо или стандартной терапией у больных с подтверждением или с подозрением на коронавирусную инфекцию. Результаты анализа данных РКИ показали, что не было обнаружено достоверного снижения смертности от всех причин у больных коронавирусной инфекцией, которым ПР была включена в терапию, по сравнению с плацебо или стандартной терапией [13].

В отечественной литературе опыт применения ПР был представлен В.П. Баклаушевым и соавт. (2020). Авторы провели одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование, в которое было включено 86 больных с COVID-19. Все больные были разделены на две группы: первую группу составили 20 больных, которые находились на искусственной вентиляции лёгких, вторую группу – 66 больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, находившихся на спонтанном дыхании. Было от-

мечено, что ПР повышает выживаемость только у больных, которые находились на спонтанном дыхании [14].

Анализируя результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что переливание ПР позволяет снизить маркеры воспаления у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с больными, получавшими только таргетную терапию. Однако ПР не влияет на частоту прогрессирования ДН и осложнений, связанных с течением данного заболевания. Полученные нами результаты совпадают с данными РКИ. Таким образом, решение о переливании ПР следует принимать персонально для каждого больного, исходя из тяжести течения заболевания, эффекта от таргетной терапии и коморбидной патологии.

Литература

1. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus // *Veterinary research*. — 2007. — V. 38. — №2. — P. 281-297. doi: 10.1051/vetres:2006055.
2. Ismail M. M., Tang Y., Saif Y. M. Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens // *Avian diseases*. — 2003. — V. 47. — №. 3. — P. 515-522. doi: 10.1637/5917.
3. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *The lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10224. — P. 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Zaki A. M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // *New England Journal of Medicine*. — 2012. — V. 367. — №. 19. — P. 1814-1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
5. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Phaua J. et al. Intensive care management of corononavirus diseases 2019 (COVID-19): challenges and recommendations // *Lancet Respir Med*. — 2020. — V. 8. — №. 5. — P. 506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Jama*. — 2016. — V. 315. — №. 8. — P. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
8. Tay M. Z., Poh C. M., Ré nia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat Rev Immunol*. — 2020. — V. 20. — №. 6. — P. 363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
9. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New England journal of medicine*. — 2020. — V. 382. — №. 18. — P. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Rojas M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action // *Autoimmunity reviews*. — 2020. — P. 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
11. Duan K. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2020. — V. 117. — №. 17. — P. 9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
12. Olivares-Gazca J. C. et al. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: a pilot study // *Rev Invest Clin*. — 2020. — V. 72. — №. 3. — P. 159-164. doi: 10.24875/RIC.20000237.
13. Janiaud P. et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. — 2021. — V. 325. — №. 12. — P. 1185-1195. doi: 10.1001/jama.2021.2747.
14. Баклаушев В. П. и др. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ В ТЕРАПИИ COVID-19 // *Клиническая практика*. — 2020. — Т. 11. — №. 2. — С. 38-50. [Baklaushev V. P. et al. PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY OF THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PLASMA CONVALESCENTS IN THE TREATMENT OF COVID-19 // *Clinical practice*. — 2020. — V. 11. — №. 2. — P. 38-50. In Russian]. doi: 10.17816/clinpract.35168.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА РАДИОНУКЛИДНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ АДЕНОМ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

В.Е. Прокина¹, Е.И. Василенко², К.Е. Шпакова², А.В. Тарасов², А.А. Аншелес^{2*}, В.Б. Сергиенко²

¹Центральный военный клинический госпиталь, Москва,

²ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE COMBINATION OF NUCLEAR IMAGING AND LABORATORY TESTS IN DETECTING PARATHYROID ADENOMAS OF VARIOUS FORMS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

V.E. Prokina¹, E.I. Vasilenko², K.E. Shpakova², A.V. Tarasov², A.A. Ansheles^{2*}, V.B. Sergienko²

¹Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia,

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

E-mail: a.ansheles@gmail.com

Аннотация

Целью исследования являлась сравнительная оценка чувствительности различных протоколов радионуклидного исследования в топической диагностике аденомы и/или гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ) в рамках комплексного алгоритма обследования пациентов с нормо- и гиперкальциемической формой первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

В исследование были включены данные 74 пациентов, у которых после хирургической паратиреоидэктомии гистологически было подтверждено наличие аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ. У всех пациентов определяли уровни лабораторных маркеров ПГПТ, выполняли УЗИ области шеи, а также радионуклидное исследование по протоколам планарной сцинтиграфии и однофотонной томографии (ОЭКТ) с совмещением с компьютерной томографией (КТ).

Нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза (нПГПТ) был диагностирован у 15 (20.3%) пациентов. Аденомы ПЩЖ выявлялись в этой группе при уровне общего кальция >2.34 ммоль/л. В группе нПГПТ по сравнению с гПГПТ отмечался достоверно более низкий уровень ионизированного кальция ($p<0.01$), альбумина крови ($p=0.05$), альбумин-скорректированного кальция ($p<0.01$), щелочной фосфатазы ($p=0.03$), более высокий уровень витамина D ($p=0.02$), а также тенденция к меньшим значениям концентрации магния ($p=0.08$). Чувствительность планарной сцинтиграфии в выявлении функционально-активных состояний ПЩЖ при нПГПТ и гПГПТ составила 53.3 и 76.3%, ОЭКТ – 86.7 и 93.2%, ОЭКТ/КТ – 93.3 и 98.3% соответственно. Частота выявления эктопически расположенных аденом ПЩЖ составила 24.3%.

Дополнение алгоритма диагностики пациентов с ПГПТ томографическим и гибридным режимами радионуклидного исследования значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий ПЩЖ, особенно у больных с нПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная томография.

Abstract

The trial was aimed to compare the sensitivity of different protocols for nuclear examination in the topical revealing of parathyroid adenoma and/or hyperplasia with an integrated diagnostic algorithm in patients with normal and hypercalcemic forms of primary hyperparathyroidism (nPHPT and hPHPT).

74 patients with histologically confirmed parathyroid adenoma and/or hyperplasia after surgical parathyroidectomy were included in the study. Laboratory tests for PHPT markers, neck ultrasound imaging and nuclear study with protocols of planar scintigraphy and single-photon tomography (SPECT) combined with computed tomography (CT) were performed in all patients.

The normocalcemic form of primary hyperparathyroidism (nPHPT) was diagnosed in 15 (20.3%) patients. Parathyroid adenomas were detected in this group at calcium level of >2.34 mmol/l. In the nPHPT group, if to compare with hPHPT group, there were reliably lower levels of ionized calcium ($p<0.01$), blood albumin ($p=0.05$), albumin-corrected calcium ($p<0.01$), ALP ($p=0.03$), higher vitamin D levels ($p=0.02$), as well as there was a tendency to less magnesium concentration ($p=0.08$). The sensitivity of planar scintigraphy in identifying functionally active parathyroid lesions in nPHPT and in hPHPT was 53.3% and 76.3%, SPECT – 86.7% and 93.2%, SPECT/CT – 93.3% and 98.3%, respectively. The frequency of detection of ectopically located adenomas was 24.3%.

Tomographic and hybrid nuclear imaging protocols used in the diagnostics of patients with PHPT significantly increase sensitivity of detection of parathyroid lesions, especially in patients with nPHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, scintigraphy, single-photon emission tomography.

Ссылка для цитирования: Прокина В.Е., Василенко Е.И., Шпакова К.Е., Тарасов А.В., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Диагностическая значимость комплекса радионуклидных и лабораторных методов в выявлении аденом паращитовидных желез при различных формах первичного гиперпаратиреоза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 23-30.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, вызванное гиперфункцией одной или нескольких паращитовидных желез (ПЩЖ). В большинстве случаев заболевание возникает спорадически и вызвано единичной аденомой, однако в 15-20% случаев встречаются множественные аденомы или гиперплазии (мультигландулярное поражение) [1, 2]. При данном заболевании концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови стойко повышена, при этом уровень кальция, как правило, также повышен.

Относительно редким типом ПГПТ является нормокальциемический гиперпаратиреоз, при котором повышенная концентрация ПТГ сочетается с нормальными уровнями общего и ионизированного кальция [3]. До сих пор остается неясным вопрос, является ли нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза (нПГПТ) ранней стадией манифестного гиперпаратиреоза или его можно считать самостоятельной нозологической формой [4]. Выявляемость нормокальциемической формы за последние годы увеличилась и составляет около 8-14% среди пациентов с ПГПТ [5, 6].

Единственным методом радикального лечения больных с ПГПТ является паратиреоидэктомия [5, 6]. При этом очень важна правильная предоперационная диагностика с локализацией пораженной ПЩЖ, что позволяет провести минимально инвазивное хирургическое лечение — селективную паратиреоидэктомию. Данный вид операции характеризуется сравнительно меньшей длительностью, размером разреза и частотой осложнений, в том числе косметических дефектов. Кроме того, доказано, что своевременное оперативное лечение является экономически более выгодным, чем длительное динамическое наблюдение [5, 6]. Клинический опыт показывает, что при увеличении времени дооперационного наблюдения за больным с ПГПТ возрастает риск развития специфических осложнений. После операции, как правило, наблюдается регрессия когнитивных симптомов, что влияет в том числе на трудоспособность пациента. Селективная паратиреоидэктомия показана также и пациентам с бессимптомным и нормокальциемическим вариантом [5, 6].

При дифференциальной диагностике необходимо отличать ПГПТ от вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). ВГПТ характеризуется повышением уровня ПТГ в ответ на дефицит витамина D, гипокальциемию и/или гиперфосфатемию. Это состояние наиболее часто возникает при хронической болезни почек, реже — при

кишечной мальабсорбции, приеме сунитиниба, препаратов лития или магния [7]. Нередко причиной ВГПТ является длительный дефицит витамина D, который приводит к повышению уровня ПТГ в сочетании с нормальным уровнем кальция в крови, что клинически и лабораторно имитирует нПГПТ [4, 5]. Выполнение паратиреоидэктомии у таких пациентов приводит к развитию осложнений, прежде всего гипокальциемического синдрома после операции [5]. Поэтому у всех пациентов с высоким уровнем ПТГ и нормальным уровнем общего и ионизированного кальция необходимо проверять концентрацию 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) с целью определения дефицита витамина D. Только при уровне 25(OH)D ≥ 30 нг/мл следует инициировать поиск аденом ПЩЖ и решать вопрос о проведении хирургического лечения [6].

В настоящее время “золотым стандартом” предоперационной инструментальной диагностики и топической визуализации аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ является комбинация ультразвукового исследования (УЗИ) и планарной сцинтиграфии [4]. Такой клинический подход обеспечивает высокую диагностическую эффективность в раннем выявлении аденом с чувствительностью на уровне 81-95% [8-11]. Преимуществом сцинтиграфии по сравнению с УЗИ является возможность обнаружения эктопически расположенных ПЩЖ и лучшая визуализация верхних ПЩЖ, часто располагающихся по задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ). Кроме того, сцинтиграфия более эффективна в выявлении множественных аденом, так как они обычно имеют меньший размер по сравнению с единичными и хуже определяются при УЗИ, а также позволяет более уверенно провести дифференциальную диагностику функционирующей аденомы и увеличенного лимфатического узла при тиреоидите с лимфаденопатией.

Для радионуклидной диагностики в настоящее время применяют радиофармпрепараты (РФП) на основе технеция-99m (^{99m}Tc), который имеет короткий период полураспада (6 ч) и энергию 140 кэВ, что позволяет минимизировать лучевую нагрузку на пациента и медицинский персонал. Для сцинтиграфии ПЩЖ наиболее широко используется ^{99m}Tc -МИБИ (Технетрил) — липофильный катионный комплекс, который накапливается в митохондриях как активно функционирующей ПЩЖ, так и ЩЖ. Однако поглощение ^{99m}Tc -МИБИ в пересчете на 1 г ткани ПЩЖ выше, чем на 1 г ткани ЩЖ. Кроме того, МИБИ быстрее вымывается из ЩЖ, что делает его удобным для двухфазного метода с однократным вве-

дением РФП. Суть двухфазного метода состоит в том, что пациенту проводится последовательная съемка области шеи и средостения через 10 мин и 2 ч, что позволяет в первой фазе визуализировать ранний клиренс РФП в тканях ЩЖ и ПЩЖ, а в отсроченной фазе препарат остается преимущественно в гиперфункционирующих ПЩЖ и практически не определяется в нормальных тканях эндокринных желез шеи.

Тем не менее в некоторых случаях даже гиперфункционирующие ПЩЖ не удерживают ^{99m}Tc -МИБИ в течение длительного времени (аденомы с быстрым клиренсом) или, напротив, РФП не вымывается достаточно быстро из ткани ЩЖ [12, 13]. Исходя из этого, целесообразно использовать дополнительные протоколы — вычитание изображений, промежуточную съемку между ранней и поздней фазой, динамическую визуализацию и т.д. Однако важнейшей модификацией на современном оборудовании является проведение гибридного исследования — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ). Метаанализ международного опыта показал высокую диагностическую ценность, рентабельность и в целом целесообразность применения ОЭКТ/КТ у всех пациентов при диагностике гиперфункции ПЩЖ [14]. К сожалению, в России гибридные томографические системы распространены недостаточно, в связи с чем масштабные исследования по применению ОЭКТ/КТ у пациентов с гиперпаратиреозом в Российской популяции отсутствуют.

Таким образом, более точная функционально-топическая диагностика аденом ПЩЖ позволяет оптимизировать объем оперативного вмешательства, сократить длительность операции и, как следствие, период госпитализации и реабилитации. Все это обуславливает необходимость изучения как международного, так и отечественного опыта по внедрению дополнительных объективных диагностических подходов к ПГПТ, в том числе и при нормокальциемической форме. Одним из таких подходов может быть дополнение имеющихся алгоритмов обследования (включающих лабораторную диагностику, УЗИ и планарную сцинтиграфию) новыми томографическими протоколами радиоизотопного исследования — ОЭКТ и ОЭКТ/КТ.

Таким образом, целью настоящего исследования стала сравнительная оценка чувствительности различных протоколов радионуклидного исследования в топической диагностике аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ в рамках комплексного алгоритма обследования пациентов с нПГПТ.

Материалы и методы

В исследование были включены данные 74 пациентов, у которых после хирургической паратиреоидэктомии гистологически было подтверждено наличие аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ.

На дооперационном этапе первично всем пациентам в поликлиниках по месту жительства выполнялось УЗИ области шеи с целью оценки состояния ПЩЖ, а также определялись уровни лабораторных маркеров ПГПТ: ПТГ, общего кальция, фосфора и 25(ОН)-витамина D. На этапе направления в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с предварительным диагнозом ПГПТ пациентам повторно были выполнен анализ крови на перечисленные выше маркеры, а также на уровень ионизированного кальция, альбумина (с целью вычисления уровня альбумин-скорректированного кальция), магния, щелочной фосфатазы (ЩФ).

Радионуклидное исследование (сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ) области шеи с целью топической диагностики аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ выполнялось на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView ХСТ с коллиматорами высокого разрешения для низких энергий и плоскопанельной КТ-подсистемой. Активность введенного внутривенно РФП ^{99m}Tc -МИБИ составляла 740 МБк (20 мКи). Планарные исследования выполнялись в две фазы — раннюю (через 10 мин после инъекции РФП) и отсроченную (через 2 ч). После выполнения отсроченного исследования выполнялась ОЭКТ/КТ.

Планарная сцинтиграфия выполнялась в передней проекции в матрицу 128×128 пиксел с набором статистики счета 300 тыс. импульсов. При этом в поле зрения детекторов помещалась область от верхнего края околоушных слюнных желез (верхней границы возможного расположения верхней группы ПЩЖ) до средостения. Исследование в режиме ОЭКТ/КТ проводилось через 1 ч после инъекции РФП для уточнения локализации образований ПЩЖ, выявленных при планарной сцинтиграфии. ОЭКТ области шеи выполнялась в положении детекторов под углом 180°, число проекций — 64, время сбора данных одной проекции — 30 с, матрица — 128×128 пиксел, зум — ×2.19. КТ проводилась в диагностическом режиме: сила тока — 20 мА, напряжение на трубке — 120 кВ, скорость вращения гентри — 24 с (без задержки дыхания), толщина среза — 1 мм. Общее время исследования составляло 5–7 мин в раннюю фазу и 15–20 мин в отсроченную фазу. Суммарная эффективная доза исследования составляла 6.66 мЗв при выполнении сцинтиграфии и 0.42 мЗв при выполнении КТ.

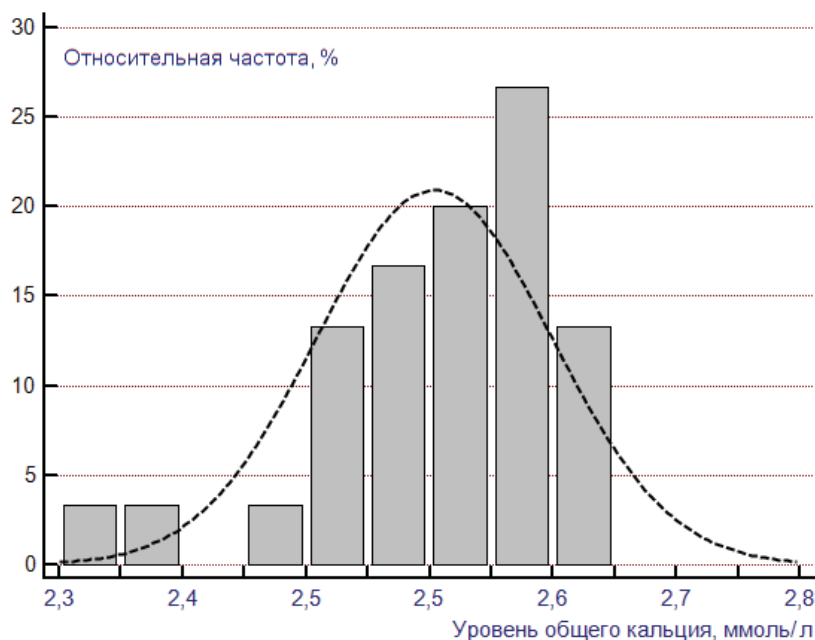


Рис. 1. Распределение пациентов с нПГПТ по уровню общего кальция.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с помощью программы MS Excel и статистического модуля MedCalc. Оценка значимости различий между качественными показателями сравниваемых групп проводилась с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат), при этом критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0.05. Для сравнения средних значений при нормальном распределении элементов группы и равных истинных дисперсиях использовался t -критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях (при результате F -теста <0.05) — t -критерий Уэлча, при распределении, отличном от нормального, U -критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Из 74 пациентов с ПГПТ, включенных в исследование, у 15 (20.3%) были двукратно получены повышенные уровни ПТГ и уровни общего и ионизированного кальция на верхней границе нормы, что позволило отнести их в группу нПГПТ. В обеих группах отмечались стабильно повышенные уровни ПТГ, нормальные уровни альбумина, фосфора, магния и щелочной фосфатазы. Обращало на себя внимание распределение уровня общего кальция среди пациентов в группе нПГПТ: диапазон значений при первом и втором измерении составил от 2.34 до 2.64 ммоль/л, в основном находясь на верхней границе нормы (рис. 1). Кроме того, уровень витамина D в группе нПГПТ у 9 пациентов был в пределах нормальных значений, у 6 отмечалась его недостаточность (уровень от 20 до 29.9 нг/мл), в то

время как в группе гиперкальциемического варианта ПГПТ (гПГПТ) недостаточность или дефицит витамина D различной степени отмечался у 41 (69.5%) пациента из 59. Основные лабораторные показатели в группах пациентов с нормо- и гиперкальциемическим вариантом ПГПТ приведены в табл. 1.

Всем пациентам было выполнено скинтиграфическое исследование области шеи в планарном, томографическом (ОЭКТ) и гибридном (ОЭКТ/КТ) вариантах. При планарной скинтиграфии признаки аденомы или гиперплазии ПЩЖ были выявлены у 45 (76.3%) пациентов с гПГПТ и у 8 (53.3%) с нПГПТ. При последующем проведении ОЭКТ удалось дифференцировать метаболически активные новообразования ПЩЖ еще у 10 пациентов группы гПГПТ и у 5 пациентов группы нПГПТ. Выполнение гибридного исследования с подключением возможностей рентгеновской компьютерной томографии (ОЭКТ/КТ) дополнительно позволило визуализировать патологию ПЩЖ у 3 пациентов с гПГПТ и у 1 с нПГПТ. Комплексный протокол гибридного исследования не позволил выявить имеющееся образование ПЩЖ у 1 пациента из группы гПГПТ и у 1 из группы нПГПТ. Итоговые показатели чувствительности различных протоколов скинтиграфического исследования в выявлении патологических изменений ПЩЖ приведены в табл. 2.

В большинстве случаев (40 против 35) определялось поражение левых ПЩЖ (в одном случае выявлено мультигландулярное поражение — нижние правая и левая ПЩЖ, причем выявле-

Таблица 1

Основные лабораторные показатели в группах пациентов с нормо- и гиперкальциемическим вариантом ПГПТ

Показатель	Измерение	нПГПТ (n=15)	гПГПТ (n=60)	p	Референсные значения
ПТГ, пг/мл	1-е	113.1 ± 37.9	140.9 ± 73.8	0.049	16.0-62.0
	2-е	115.2 ± 57.8	141.2 ± 120.9	0.24	
Кальций (общий), ммоль/л	1-е	2.54 ± 0.07	2.86 ± 0.23	- *	2.08-2.65
	2-е	2.57 ± 0.08	2.94 ± 0.28	- *	
Кальций (ионизированный), ммоль/л		1.12±0.15	1.32±0.14	<0.01	1.12-1.32
Доля ионизированного кальция в общем, %		49.3±1.5%	49.8±4.7%	0.80	≈50
Альбумин, г/л		44.7 ± 3.3	46.5 ± 3.1	0.050	34-54
Кальций (альбумин-скорректированный), ммоль/л		2.45 ± 0.09	2.75 ± 0.24	<0.01	-
Фосфор, ммоль/л	1-е	0.89 ± 0.16	0.96 ± 0.21	0.55	0.78-1.65
	2-е	0.99 ± 0.19	1.00 ± 0.28	0.96	
Витамин D (25-ОН), нг/мл	1-е	34.09 ± 15.57	26.23 ± 17.78	0.12	30.0-60.0
	2-е	42.04 ± 15.80	29.91 ± 17.20	0.02	
Магний, ммоль/л		0.87 ± 0.08	0.92 ± 0.09	0.08	0.66-1.07
Щелочная фосфатаза, ед/л		178.1 ± 44.6	253.0 ± 125.3	0.03	70.0-270.0

* Вычисление p неприменимо, так как параметр является критерием разделения на группы.

Таблица 2

Сравнение групп с нормо- и гиперкальциемическими вариантами ПГПТ по чувствительности различных протоколов скинтиграфического исследования в выявлении патологических изменений ПЩ

	Планарная скинтиграфия		ОЭКТ		ОЭКТ/КТ	
	нПГПТ	гПГПТ	нПГПТ	гПГПТ	нПГПТ	гПГПТ
Чувствительность, %	53.3	76.3	86.7	93.2	93.3	98.3



Рис. 2. Частота вариантов локализации выявленных аденом ПЩЖ у пациентов с ПГПТ.

но оно было у пациента с нПГПТ). В 18 случаях аденомы были выявлены в ПЩЖ, расположенных ниже нижнего полюса ЩЖ, в том числе в 1 случае – в верхнем средостении справа. У одного пациента аденома была выявлена по данным ОЭКТ/КТ интратиреоидно. Частота вариантов расположения выявленных по данным скинтиграфии и верифицированных при послеоперационном гистологическом исследовании новообразований ПЩЖ приведена на рис. 2.

Согласно текущим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциация эндокринных хирургов по диагностике и лечению пациентов с первичным гиперпаратиреозом (2020 г.), нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ) может быть установлен у пациентов с уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови неизменно на верхней границе нормы в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, в отсутствие очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.) [4]. Из 74 пациен-

тов с установленным ПГПТ, включенных в данное исследование, данным критериям нПГПТ на момент поступления в НМИЦ кардиологии удовлетворяло 23 пациента (31.1%). Однако при повторном анализе крови выявило у 8 из них увеличение уровня общего и/или ионизированного кальция выше 2.65 ммоль/л, в результате чего они были исключены из группы нПГПТ.

По нашим данным, в группе нПГПТ по сравнению с гПГПТ отмечается достоверно более низкий уровень ионизированного кальция ($p<0.01$), альбумина крови ($p=0.05$), альбумин-скорректированного кальция ($p<0.01$), ЩФ ($p=0.03$), более высокий уровень витамина D, особенно при повторном измерении ($p=0.02$), а также отмечается тенденция к меньшим значениям концентрации магния ($p=0.08$). В целом, по данным литературы считается, что при нПГПТ редко возникают выраженные отклонения лабораторных показателей крови [6, 15], в то время как при гПГПТ нарушения биохимического состава крови по ряду показателей (магний, фосфор, ЩФ) отмечаются чаще [4]. Кроме того, по некоторым данным, нПГПТ может выявляться у более молодых пациентов [6, 16]. Однако на нашей выборке пациентов это предположение не подтвердилось: средний возраст больных с нПГПТ составил 61.9 ± 11 лет, с гПГПТ — 59.5 ± 7.5 года.

Следует отметить, что в группе пациентов с нПГПТ минимальный уровень общего кальция составил 2.34 ммоль/л и в целом значения находились на верхней границе нормы. При этом известно, что уровень общего кальция у пациентов с нПГПТ может изменяться с течением времени, периодически выходя за границы нормы [17], что также было отмечено и в нашем исследовании. Фактически между нормо- и гиперкальциемическими вариантами ПГПТ существует “серая зона”, затрудняющая метаанализ лабораторных показателей для более точной дифференциальной диагностики этих двух форм ПГПТ.

Для решения этой проблемы была предложена методика расчета наименьшего значимого изменения (“least significant change”) уровня альбумин-скорректированного общего кальция, которое для больных нПГПТ было предложено равным ± 0.25 ммоль/л [18]. К примеру, если у пациента исходно был получен уровень общего кальция 2.55 ммоль/л, то следующее измерение будет ожидаться в диапазоне от 2.30 до 2.80 ммоль/л, т.е. вероятность превышения границы нормальных значений оказывается достаточно высокой. Авторы методики предлагают использовать данную методику для планирования пер-

сонализированной тактики лечения. С другой стороны, данная методика представляется актуальной уже на этапе выполнения диагностического алгоритма. А именно — уже при уровне общего кальция выше 2.40 ммоль/л следует предполагать наличие метаболически активного новообразования ПЩЖ, поэтому таким пациентам также показано выполнение скинтиграфического исследования.

В обеих группах пациентов отмечались повышенные уровни ПТГ, причем в большинстве случаев (66 пациентов из 74) — при обоих измерениях. У 8 пациентов уровень ПТГ >65 пг/мл был получен только при одном из двух измерений, при этом у 16 пациентов уровень ПТГ при одном из двух измерений был ниже 75 пг/мл. Учитывая, что у всех из них интраоперационно было верифицировано наличие аденомы ПЩЖ, наши наблюдения подтверждают уже описанное в литературе утверждение, что даже начальное превышение уровня ПТГ верхней границы нормы может свидетельствовать о формировании в ПЩЖ аденомы и/или гиперплазии [1, 3]. При этом отметим, что у пациентов с гПГПТ уровень ПТГ был в целом выше, чем в группе нПГПТ, особенно при первом измерении (140.9 ± 73.8 против 113.1 ± 37.9 пг/мл, $p=0.049$).

При выполнении различных протоколов скинтиграфии области шеи было показано, что применение томографического и гибридного исследований значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий, причем в большей мере у пациентов с нПГПТ. Тем не менее чувствительность планарной скинтиграфии при выявлении патологических изменений ПЩЖ у пациентов с гПГПТ исходно оказалась достаточно высокой (76.3%). По-видимому, это обусловлено более крупными размерами аденом, с большим количеством оксифильных клеток, которые более активно захватывают и удерживают ^{99m}Tc -МИБИ [12]. В то же время чувствительность планарного исследования у пациентов с нПГПТ была намного ниже (53.3%), что связано с тем, что при нПГПТ аденомы и участки гиперплазии имеют в среднем меньшие размеры и вследствие этого в целом хуже визуализируются из-за невысокой пространственной разрешающей способности метода [10]. Кроме того, по данным планарной скинтиграфии аденома может быть выявлена исключительно как очаг гиперфиксации РФП, который в большинстве случаев накладывается на изображение ЩЖ. Отсутствие четких анатомических ориентиров, небольшой размер образований, а также общий эффект суммации, наиболее выраженный при за-

днем расположения ПЩЖ (например, по заднему контуру ЩЖ и при пара- или ретроэзофагальной эктопии ПЩЖ), приводят к получению ложноотрицательных результатов планарной сцинтиграфии.

Выполнение исследования в режиме ОЭКТ позволило достоверно дифференцировать аденомы и гиперплазии даже при их «неудобном» или атипичном расположении, а дополнение исследования совмещением с данными КТ позволило определить линейные размеры образований и особенности их расположения относительно прилежащих органов и тканей, что является критически важным для навигации при последующем хирургическом вмешательстве. В нашем исследовании было показано, что проведение ОЭКТ и ОЭКТ/КТ значительно повышает чувствительность выявления метаболически активных образований ПЩЖ, поэтому эти протоколы исследования настоятельно рекомендуются к выполнению у всех пациентов с нПГПТ, особенно в тех случаях, когда предполагаемое образование по данным планарного исследования не выявляется.

Отметим, что в 2 случаях из 74 аденомы не были визуализированы, несмотря на выполнение расширенных протоколов исследования. В процессе хирургического вмешательства по итогам двусторонней диагностической ревизии шеи новообразования в обоих случаях были расположены паравертебрально, а их размеры не превышали 4–6 мм в наибольшем измерении. Таким образом, можно предположить, что ключевым фактором, препятствующим обнаружению аденом ПЩЖ сцинтиграфическими методами, является не глубина их залегания, а их небольшой размер (<6 мм).

Согласно данным литературы, частота встречаемости эктопических аденом составляет от 5 до 20% [6, 12, 19], однако в нашем исследовании этот показатель оказался несколько выше – 24,3%. Возможно, это связано с тем, что количество изотопных лабораторий и, как следствие, объем выполняемых сцинтиграфических исследований в РФ остается катастрофически низким, не покрывающим потребностей клинических дисциплин, в частности эндокринологии. В настоящее исследование были включены пациенты, у которых имелась крайняя необходимость в выполнении сцинтиграфии ПЩЖ в связи со спорными клиническими ситуациями, когда гиперпаратиреоз сохранялся при отрицательных результатах ультразвукового исследования. Таким образом, можно предположить, что эктопическая локализация аденом сопряжена со слож-

ностью их диагностического поиска визуализирующими методами. В этих ситуациях выполнение протокола ОЭКТ/КТ ПЩЖ также является краеугольным камнем визуализации таких образований.

Следует отметить, что до сих пор нет единого алгоритма обследования и лечения пациентов с предполагаемым ПГПТ и нормальными значениями общего кальция [4]. Эта проблема является важной прежде всего с точки зрения сроков своевременного выявления поражения ПЩЖ и принятия решения о хирургическом вмешательстве. Так, медиана продолжительности динамического наблюдения пациентов с момента выявления повышенного ПТГ и до удаления аденомы или гиперплазированной ПЩЖ у пациентов с гПГПТ составила 13 [6; 24] мес, в то время как у пациентов с нПГПТ этот срок оказался практически в 2 раза больше – 24 [12; 36] мес. При этом в обеих группах временной промежуток между проведением радионуклидного исследования и операцией составил в среднем всего лишь 3–4 мес.

Заключение

Наш опыт свидетельствует о недостаточной информированности врачей клинических специальностей об особенностях дифференциальной диагностики вариантов ПГПТ. По нашим данным, уровень общего кальция, превышающий 2.40 ммоль/л у пациентов с гиперпаратиреозом, уже свидетельствует о высокой вероятности наличия метаболически активных новообразований ПЩЖ. Несвоевременное выявление образования ПЩЖ у этих пациентов приводит к откладыванию оперативного лечения, что обуславливает ухудшение качества их жизни. По этой причине необходимо более широко использовать современные возможности методов радионуклидной диагностики с целью визуализации новообразований ПЩЖ и подготовки пациентов к селективной паратиреоидэктомии. Дополнение алгоритма диагностики пациентов с ПГПТ томографическим и гибридным режимами радионуклидного исследования значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий ПЩЖ, особенно у больных с нормокальциемическим вариантом заболевания, а также при подозрении на атипичное расположение аденомы ПЩЖ. Высокая точность визуализации расположения новообразований, достигаемая с помощью ОЭКТ и ОЭКТ/КТ, позволяет провести пациентам с ПГПТ минимально инвазивное хирургическое лечение.

Литература

1. Silva B.C., et al. Primary hyperparathyroidism. // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2018. — P. 101247. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.013.
2. Duan K., et al. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. // *Journal of Clinical Pathology*. — 2015. — 68(10) — P. 771-87. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203186.
3. Silverberg S.J., et al. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2009. — 94(2) — P. 351-65. doi: 10.1210/jc.2008-1760.
4. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2020.
5. Яневская Л.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая эндокринология*. — 2019. — 15(1). — С. 19-29. [Yanevskaya L.G., et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Results of retrospective research. // *Clinical and experimental thyroidology*. — 2019. — 15(1). — P. 19-29. In Russian]. doi: 10.14341/ket10213.
6. Мокрышева Н.Г., et al. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — 65(5). — С. 300-10. [Mokrysheva N.G., et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the register data. // *Problems of Endocrinology*. — 2019. — 65(5). — P. 300-10. In Russian]. doi: 10.14341/probl9946.
7. Lau W.L., et al. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2018. — 13(6) — P. 952-61. doi: 10.2215/CJN.10390917.
8. Tay D., et al. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. // *Biomedicine*. — 2021. — 9(4) — P. 390. doi: 10.3390/biomedicine9040390.
9. Sukan A., et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. // *Ann Nucl Med*. — 2008. — 22(2) — P. 123-31. doi: 10.1007/s12149-007-0086-z.
10. Patel C.N., et al. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. // *Clin Radiol*. — 2010. — 65(4) — P. 278-87. doi: 10.1016/j.crad.2009.12.005.
11. Stanciu M., et al. The role of combined techniques of scintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of primary hyperparathyroidism: A case report. // *Medicine (Baltimore)*. — 2019. — 98(4) — P. e14154. doi: 10.1097/MD.00000000000014154.
12. O'Doherty M.J., et al. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. // *J Nucl Med*. — 1992. — 33(3) — P. 313-8.
13. Maccora D., et al. Parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison between double-phase and subtraction techniques and possible affecting factors. // *J Endocrinol Invest*. — 2019. — 42(8) — P. 889-95. doi: 10.1007/s40618-018-099614. Treglia G., et al. Detection rate of 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. // *Head & Neck*. — 2015. — 38(S1) — P. E2159-E72. doi: 10.1002/hed.24027.
15. Guilmette J., Sadow P.M. Parathyroid Pathology. // *Surgical Pathology Clinics*. — 2019. — 12(4) — P. 1007-19. doi: 10.1016/j.path.2019.08.006.
16. Tattera D., et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2019. — 404(1) — P. 63-70. doi: 10.1007/s00423-019-01751-8.
17. Zavatta G., Clarke B.L. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. // *Endocrinology and Metabolism*. — 2021. — — P. doi: 10.3803/enm.2021.1061.
18. Schini M., et al. Normocalcaemic hyperparathyroidism and primary hyperparathyroidism: least significant change for adjusted serum calcium. // *European Journal of Endocrinology*. — 2021. — 184(1) — P. K7-K10. doi: 10.1530/eje-20-0634.
19. Noussios G., et al. Ectopic Parathyroid Glands and their Anatomical, Clinical and Surgical Implications. // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. — 2012. — 120(10) — P. 604-10. doi: 10.1055/s-0032-1327628.

РЕФЕРЕНСНЫЕ ГРАНИЦЫ МАРКЕРОВ ЦЕЛИАКИИ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ELIA НА АВТОМАТИЧЕСКОМ АНАЛИЗАТОРЕ PHADIA 250

М.А. Сновская^{1*}, Е.Л. Семикина¹, М.Г. Вершинина^{1,2}, Т.Н. Коноплева¹, А.А. Жужула¹

¹ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва,

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

REFERENCE LIMITS OF CELIAC DISEASE MARKERS OBTAINED WITH ELIA TECHNIQUE AND AUTOMATED ANALYZER PHADIA 250

M.A. Snovskaya^{1*}, E.L. Semikina¹, M.G. Vershinina^{1,2}, T.N. Konopleva¹, A.A. Zhuzhula¹

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia,

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

E.mail: snows@inbox.ru

Аннотация

Нами проведено обследование клинически здоровых детей и детей с ранее диагностированной целиакией двух возрастных групп – 8-12 лет (728 здоровых детей, 72 пациента) и 12-18 лет (696 здоровых детей, 60 пациентов) и определен уровень антител, используемых для диагностики целиакии. Уровень иммуноглобулинов класса А (IgA) к тканевой трансглутаминазе (ТГ) и иммуноглобулинов класса G (IgG) к деамидированным пептидам глиадина (ДГ) измеряли с помощью иммунофлуоресцентного метода на автоматическом анализаторе Phadia250 (Thermo Fisher Scientific). Порог позитивности, установленный производителем тестовой системы, принят равным 10.0 Е/мл, а границы так называемой «серой зоны» - 7.0÷9.9 Е/мл. Показано, что уровень IgA и IgG к изучаемым параметрам у здоровых детей был значимо ниже 7.0 Е/мл (нижней границы «серой зоны»). Концентрация IgG к ДГ у 95% детей не превышала значения 5.0 Е/мл независимо от возраста. Концентрация IgA к ТГ статистически значимо была выше у детей 12-18 лет ($p=0.031$), но не превышала значения 6.7 Е/мл, а у 95% детей 8-12 лет это значение не превышало концентрации 5.1 Е/мл. Анализ полученных данных показал высокую клиническую специфичность обоих тестов для детей независимо от возраста. Однако клиническая чувствительность теста зависела от возраста пациентов и применяемого для диагностики параметра. У детей 8-12 лет чувствительность тестов IgA к тканевой трансглутаминазе и IgG к ДГ была равна 86.1 и 76.4% соответственно, у детей 12-18 лет – 96.7 и 50.1% соответственно. Снижение порогового значения «cut-off» до 7.0 Е/мл значимо повышало чувствительность теста IgG к ДГ. Для теста IgA к деамидированным пептидам глиадина оптимальной являлась установленная производителем граница, равная 10.0 Е/мл.

Ключевые слова: диагностика целиакии, иммунофлуоресцентный анализ, антитела.

Abstract

Clinically healthy children (728 aged 8-12 and 696 aged 12-18) and children with previously diagnosed celiac disease (72 aged 8-12 and 60 aged 12-18) were taken in the study so as to determine levels of antibodies indicative of the celiac disease. Levels of anti-tissue transglutaminase antibodies IgA (tTG-IgA) and levels of deamidated gliadin peptide antibodies IgG (anti-DGP IgG) were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELIA) by analyzer Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific). The positivity threshold - set by the manufacturer of the test system - is equal to 10.0 U / ml, and boundaries of the so-called "gray zone" - 7.0 ÷ 9.9 U / ml. It was shown that IgA and IgG level in the studied parameters in healthy children was significantly lower than 7.0 U / ml (lower border of "gray zone"). The concentration of IgG to dg in 95% of children did not exceed 5.0 U / ml, regardless of age. IgA concentration to Tg was statistically significantly higher in children aged 12-18 ($p = 0.031$) but did not exceed 6.7 U / ml, and in 95% of children aged 8-12 this value did not exceed 5.1 U / ml. The obtained findings showed a high clinical specificity of both tests in children, regardless of age. However, the clinical sensitivity of this test depends on patient's age and diagnostic parameter.

For children aged 8-12, the sensitivity of tTG-IgA and anti-DGP IgG tests was 86.1% and 76.4%, respectively, and for children aged 12-18 – 96.7% and 50.1%, respectively. Lowering the cut-off threshold up to 7.0 U/ml significantly increases sensitivity of anti-DGP IgG test. As for tTG-IgA test, the optimal threshold limit was 10 E/ml, as it has been set by the manufacturer.

Key words: celiac disease, diagnostics, immunofluorescence analysis, antibodies.

Ссылка для цитирования: Сновская М.А., Семикина Е.Л., Вершинина М.Г., Коноплева Т.Н., Жужула А.А. Референсные границы маркеров целиакии, полученные методом elia на автоматическом анализаторе Phadia 250. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 31-36.

Многие заболевания желудочно-кишечного тракта имеют общие клинические симптомы, затрудняющие дифференциальную диагностику

[1, 2]. Несмотря на то что целиакия является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний в мире, частота правильно по-

ставленных диагнозов на ранних сроках низка [3], что можно объяснить разнообразием клинических проявлений целиакии, а также сходством симптомов данной патологии с симптомами других глютен-ассоциированных заболеваний [4, 5].

Дифференциальная диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта, имеющих сходные клинические проявления, является трудоемкой задачей, требующей инвазивных методов исследования (эндоскопическое исследование, биопсия) [6, 7]. Кроме того, эндоскопия с биопсией — это высокотехнологичный, дорогостоящий метод, недоступный для полномасштабного скрининга населения [3, 4].

В связи с этим для диагностики целиакии широкое применение получили лабораторные методы, правильная оценка результатов которых сокращает время постановки диагноза и снижает риск осложнений у пациента [8, 9]. В литературе показано, что наличие у пациента с подозрением на целиакию аутоантител коррелирует с развитием воспалительного процесса в тонкой кишке, а измерение их уровня позволяет контролировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии [7, 10].

Внедрение в практику иммунофлюоресцентного метода, реализованного на базе автоматического анализатора, позволило выявлять у пациента сверхнизкие концентрации аутоантител, использовать малые объемы биоматериала, уменьшить количество ошибок на аналитическом этапе. Однако клиническая информативность данных тестов остается неоднозначной [11, 12]. Для оценки клинической значимости определенного уровня аутоантител, выявленного у пациента, необходимо обоснованное определение референсных интервалов маркеров целиакии, которые отражают групповую биологическую вариацию и чаще применяются для разграничения патологии от состояния здоровья [11, 12].

Использование новых технологий исследования сыворотки крови ставит задачу пересмотра существующих референсных норм. В ряде зарубежных работ представлены данные по референсным границам для антиглютадиновых антител и антител к тканевой трансглутаминазе, однако информация для детской популяции Российской Федерации в настоящее время не представлена.

Цель настоящего исследования — оценить диагностическую значимость показателей концентрации IgA к тканевой трансглутаминазе (ТГ) и IgG к деамидированным пептидам глиаина (ДГ) в сыворотке крови для диагностики глютенчувствительной целиакии и определить диапазоны референсных значений данных параметров

для детей Российской популяции различных возрастных диапазонов с помощью ферментсвязанного иммуносорбентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELIA) на автоматическом анализаторе Phadia250 (Thermo Fisher scientific).

Материалы и методы

Для реализации цели исследования проведение ретроспективное исследование с использованием медицинской документации пациентов и данных из лабораторной информационной системы (ЛИС) лаборатории Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, далее Центра (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва). В исследование были включены 1556 детей в возрасте от 8 до 18 лет, ранее прошедших обследование в различных отделениях Центра.

Группу здоровых детей составили 728 детей в возрасте 8–12 лет и 696 детей в возрасте 12–18 лет, не имеющих клинических проявлений целиакии и патологии желудочно-кишечного тракта. Поводом для их обращения в Центр стало проведение плановой диспансеризации, в рамках которой проводились биохимические анализы. Уровни ТГ и ДГ определяли на остаточных количествах сыворотки, подлежащих утилизации.

У 132 детей, участвовавших в исследовании, ранее был оставлен диагноз глютенчувствительной целиакии (72 ребенка в возрасте 8–12 лет, 60 детей в возрасте 12–18 лет). Главными критериями отбора пациентов для включения в данное исследование служили: симптомы мальабсорбции, нарушение белково-энергетического обмена, длительность течения заболевания у детей старше 1 года не менее 6 мес на момент обращения в Центр. Дополнительными критериями включения являлись: готовность участвовать в исследовании с соблюдением всех юридических аспектов (информированное согласие), возраст пациента от 1 года до 18 лет включительно, отсутствие хронических инфекций, отсутствие острых вирусных инфекций во время наблюдения, проведения обследования и взятия образцов крови для серологических исследований.

Полученные в ходе клинических наблюдений результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием MS Excel пакета MS Office (Microsoft, США), программы для обработки данных SPSS Statistica (IBM, США). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0.05$.

У всех включенных в исследование детей в сыворотке крови были определены концентрации IgA к тканевой трансглутаминазе и IgG к де-

Таблица 1

Статистические характеристики параметров концентрации IgA к тканевой трансглутаминазе и IgG к деамидированным пептидам глиаина

Параметр	Возраст, годы	Количество детей	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	50 процентиль	95 процентиль
IgA к ТГ	8-12	728	0.84	0.22	0.0	9.7	0.4	5.1
	12-18	696	1.03	0.29	0.0	9.2	0.6	6.6
IgG к ДГ	8-12	728	0.96	0.25	0.0	9.5	0.5	4.6
	12-18	696	1.09	0.24	0.0	10.0	0.5	5.0

Примечание. Здесь и в табл. 2 IgA к ТГ — антитела IgA к тканевой трансглутаминазе, IgG к ДГ — антитела IgG к деамидированным пептидам глиаина.

амидированным пептидам глиаина с помощью иммунофлюоресцентного метода, реализованного на автоматическом анализаторе Phadia 250.

Согласно рекомендуемой производителем тестовой системе порогового значения «cut-off», положительными считались результаты, равные и превышающие 10.0 Е/мл. Диапазон значений, в котором результаты не могут быть однозначно интерпретированы как позитивные или негативные и обозначаются как сомнительные («серая зона»), установлен производителем в пределах от 7.0 до 9.9 Е/мл.

Взятие крови у пациента проводили из локтевой вены в пробирку с разделительным гелем, после чего образец центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об/мин для получения сыворотки, которую отбирали и затем хранили при температуре $+4 \div +6^{\circ}\text{C}$ в течение 4 ч до момента отправки в лабораторию.

Результаты и обсуждение

Мы оценили концентрацию IgA к тканевой трансглутаминазе (ТГ) и IgG к деамидированным пептидам глиаина (ДГ) у здоровых детей, не имеющих симптомов целиакии и других заболеваний желудочно-кишечного тракта. У здоровых детей 8-12 лет концентрация IgA к ТГ в среднем составляла 0.84 Е/мл (стандартное отклонение, *standart deviation*, $SD=0.22$), при этом у 95% из них концентрация антител не превышала значения 5.12 Е/мл. У детей в возрасте 12-18 лет концентрация IgA к ТГ была статистически значимо выше (1.03 ± 0.29 Е/мл), у 95% детей концентрация антител не превышала значение 6.61 Е/мл. Показаны статистически значимые различия между группами детей 8-12 и 12-18 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0.033$). Данные приведены в табл. 1.

Статистически значимое различие в уровне антител IgG к ДГ у здоровых детей в возрасте 8-12 и 12-18 лет отсутствовало. Среднее зна-

чение концентрации IgG к ДГ было равным 1.02 Е/мл ($SD=0.25$ Е/мл), при этом у 95% из всех обследованных детей концентрация антител не превышала значения 5.0 Е/мл. Таким образом, мы определили, что у 95% здоровых детей концентрация антител к тканевой трансглутаминазе и деамидированным пептидам глиаина не превышает нижнюю границу серой зоны, равную 7.0 Е/мл.

На основании измеренных уровней изучаемых аутоантител у детей с целиакией (132 ребенка) и у детей здоровой когорты (502 ребенка) двух возрастных групп, мы провели ROC-анализ с целью установления оптимальной границы «cut-off», позволяющей с высокой надежностью диагностировать целиакию.

При установленном производителем тест-системы пороге позитивности для изучаемых параметров, равном 10.0 Е/мл, клиническая чувствительность и специфичность теста IgA к ТГ составили 86.1 и 99.7%, а теста IgG к ДГ — 69.4 и 97.8% соответственно для детей в возрасте 8-12 лет. Данные представлены на рис. 1.

Универсальным методом анализа ROC -кривых является оценка площади под кривой (*area under curve* — AUC), изменяющейся от 0.5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1.0 (максимальная эффективность теста). В данной возрастной группе величина AUC для IgA к ТГ составила 0.938, для IgG к ДГ — 0.891, что говорит о хорошей предсказательной способности построенной модели ($p=0.014$ и $p=0.028$ соответственно).

Выявление антител IgG к деамидированным пептидам глиаина у детей в возрасте 8-12 лет обладало меньшей предиктивной способностью по сравнению с параметром IgA к тканевой трансглутаминазе у детей того же возраста. Снижение границы «cut-off» до 7.0 Е/мл повышало чувствительность (76.4%), при сохранении высокой специфичности теста (97.5%). В то же время при значениях «cut-off», равных 17.0 Е/мл, достига-

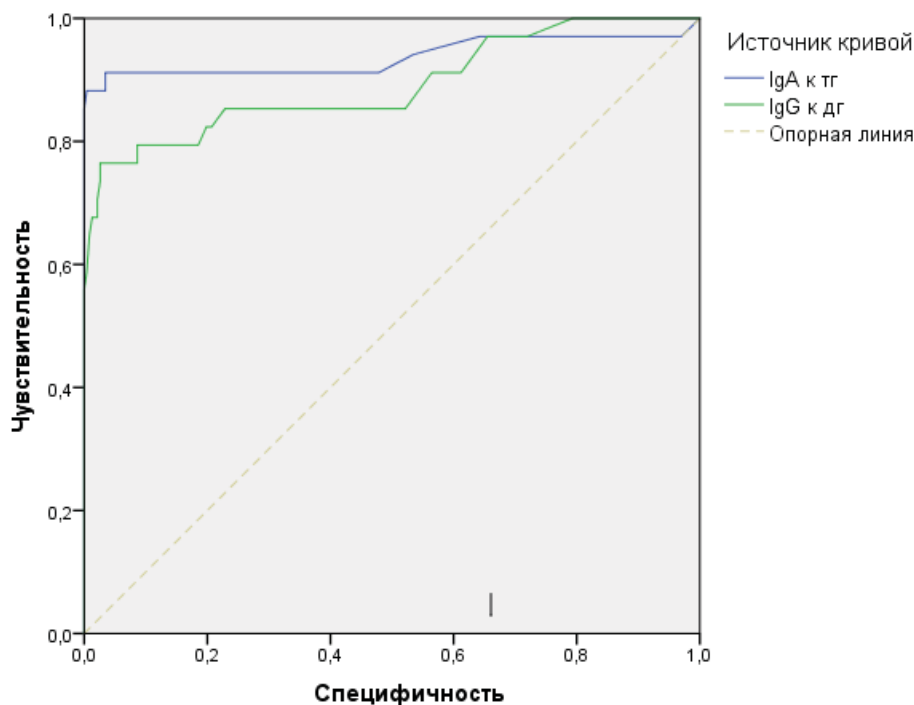


Рис. 1. ROC-кривые для диагностических маркеров целиакии у детей 8-12 лет.

лась 100.0% специфичность, однако при значительном снижении чувствительности (47.2%). Снижение «cut-off» для IgA к ТГ до 7.0 Е/мл значимо не изменяло чувствительность и специфичность теста (88.9 и 98.7% соответственно).

В возрастной группе 12-18 лет клиническая чувствительность и специфичность теста IgA к ТГ составили 96.7 и 99.9%, а теста IgG к ДГ – 50.1 и 98.6% соответственно для детей в возрасте 12-18 лет. Данные представлены на рис. 2.

Величина AUC для IgA к ТГ составила 0.967, для IgG к ДГ – 0.903, что говорит о хорошей предсказательной способности построенной модели ($p=0.019$ и $p=0.022$ соответственно). Как и в группе

детей 8-12 лет, параметр IgG к ДГ у детей в возрасте 12-18 лет обладал меньшей предиктивной способностью по сравнению с параметром IgA к ТГ. Снижение границы «cut-off» до 7.0 Е/мл повышало чувствительность (68.3%) при сохранении высокой специфичности теста (97.2%). В то же время при значениях «cut-off», равных 19.5 Е/мл, достигалась 100.0% специфичность, однако при значительном снижении чувствительности (31.7%). Снижение «cut-off» для IgA к ТГ до 7.0 Е/мл значимо не изменяло чувствительность и специфичность теста (98.3 и 99.7% соответственно).

Также нами отмечено значимое снижение чувствительности теста IgG к ДГ и увеличение

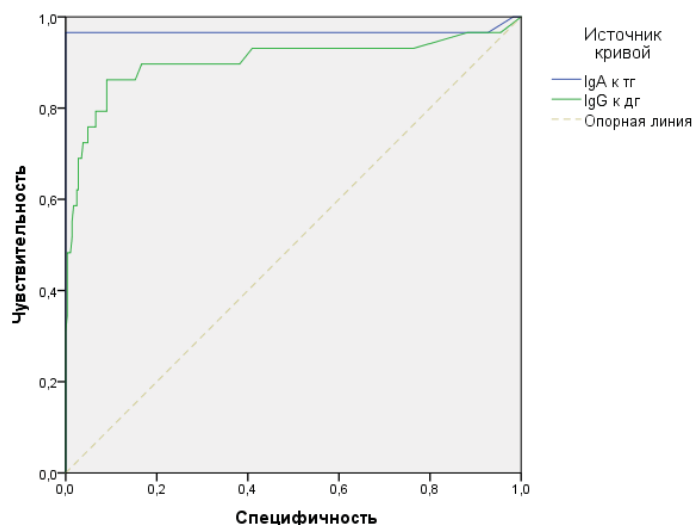


Рис. 2. ROC-кривые для диагностических маркеров целиакии у детей 12-18 лет.

Таблица 2

Клиническая чувствительность и специфичность исследуемых тестов у детей двух возрастных диапазонов при различных порогах позитивности

Параметр	Возраст, годы	Порог «cut-off», Е/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
IgA к ТГ	8-12	10.0	86.1	99.7
IgA к ТГ	8-12	7.0	88.9	98.9
IgG к ДГ	8-12	10.0	69.4	97.8
IgG к ДГ	8-12	7.0	76.4	97.5
IgA к ТГ	12-18	10.0	96.7	99.9
IgA к ТГ	12-18	7.0	98.3	99.7
IgG к ДГ	12-18	10.0	50.1	98.6
IgG к ДГ	12-18	7.0	68.3	97.2

чувствительности теста IgA к ТГ для детей 12-18 лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы. Сводные данные приведены в табл. 2.

Применение иммунофлюоресцентного метода определения антител к тканевой трансглутаминазе и деамидированным пептидам глиадина, реализованного на базе автоматического анализатора, позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики целиакии. Используемая нами современная стандартизованная технология дает возможность провести точное количественное определение концентраций антител с использованием малых объемов образца. Мы определили диагностическую ценность показателей концентрация IgA к тканевой трансглутаминазе и концентрация IgG к деамидированным пептидам глиадина в сыворотке крови у детей двух возрастных диапазонов – 8-12 и 12-18 лет, ранее не обследованных.

Нами показано, что у здоровых детей в возрасте 8-12 лет концентрация IgA к тканевой трансглутаминазе статистически значимо ниже, чем у детей 12-18 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0.033$), в то же время статистически значимых различий в уровне антител IgG к деамидированным пептидам глиадина у здоровых детей изучаемых возрастных группы не отмечено. У 95% здоровых детей концентрация антител IgA к тканевой трансглутаминазе и IgG к деамидированным пептидам глиадина не превышала нижнюю границу «серой зоны», равную 7.0 Е/мл.

Определение уровней антител к тканевой трансглутаминазе и деамидированным пептидам глиадина являются высокоспецифичными тестами, однако чувствительность тестов различна и зависит от возраста. Порог позитивности для IgG к деамидированным пептидам глиадина, равный

10.0 Е/мл, показывает высокую специфичность для детей обоих возрастных диапазонов (97.0%), однако чувствительность при этом является низкой и уменьшается с возрастом (69.4 и 50.1% для детей 8-12 лет и 12-18 лет соответственно). В то же время показатель IgA к тканевой трансглутаминазе обладает высокой специфичностью и чувствительностью независимо от возраста пациента, при этом чувствительность теста увеличивается с возрастом. Таким образом, выявление антител IgA к тканевой трансглутаминазе в концентрации выше 10.0 Е/мл у детей старше 8 лет свидетельствует о наличии глютенной энтеропатии, а граница 10.0 Е/мл является оптимальной для данного лабораторного теста.

При выполнении исследования с применением иммунофлюоресцентного метода снижение границы «cut-off» с 10.0 до 7.0 Е/мл для параметра IgG к ДГ значительно повышает чувствительность диагностики при сохранении высокой специфичности.

Заключение

Изученные нами показатели обладают хорошими аналитическими характеристиками. Использование разработанных нами пороговых показателей позволяет проводить надежную диагностику целиакии у ранее не обследованных детей.

Литература

1. Pascual V., Dieli-Crimi R., López-Palacios N., et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences // *World J Gastroenterol.* — 2014. — V. 20. — №. 17. — P. 4846-4856. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4846.
2. Gujral N., Freeman H.J., Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment // *World J Gastroenterol.* — 2012. — V. 18. — №. 42. — P. 6036-6059. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.

3. Lebowitz et al. // *Coeliac Disease. Lancet*. — 2018. — V. 391. — №. 10115. — P. 70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
4. Picarelli A., Di Tola M., Borghini R., et al. The High Medical Cost of Celiac Disease Missed Diagnosis: Is it Cheaper to Suspect it in Time? // *Intern Med*. — 2014. — V. 4:155. doi: 10.4172/2165-8048.1000155.
5. Sapone A., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // *BMC Medicine*. — 2012. — V.10. — №.13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.
6. Green P.H. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. // *Gastroenterology*. — 2005. — V.128. — P. 74-78. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.016.
7. Lauret E., Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune associated conditions. // *BioMed Research International*. — 2013. — V.2013. — article ID 127589. doi: 10.1155/2013/127589.
8. Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Целиакия у детей: базовые сведения и принципы этапной помощи // *Медицинская сестра*. — 2016. — №. 6. — С. 31-37. [K.I. Grigoryev, L.V. Bogomaz. Celiac disease in children: basic information and principles of staging care // *Medicinskaya sestra (Medical nurse)*. — 2016. — №. 6. — P. 31-37.
9. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Целиакия: диагностика и лечение. // *Педиатрия*. — 2014. — №.4. — С. 59-64. [I.N. Zakharova, T.E. Borovik, E.A. Roslavitseva et al. Celiac disease: diagnosis and treatment // *Pediatrics (Pediatrics)*. — 2014. — №.4. — P. 59-64.
10. Van der Windt, Daniëlle A. W. M. et al. Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms // *Journal of the American Medical Association*. — 2010. — V. 303. — №. 17. — P. 1738-1746. doi: 10.1001/jama.2010.549.
11. Национальный стандарт российской федерации от 01.01.2010. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. ГОСТ Р 53022.3-2008. [The National standard of the Russian Federation from 01.01.2010. Laboratory clinical technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory research. State standard R 53022.3-2008. In Russian].
12. Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей // *Вопросы современной педиатрии* — 2020. — Т.19. — №.5. — С. 371-378. [Kamalova A.A., Timofeeva D.O., Shakirova A.R. Modern Aspects of Celiac Disease Diagnosis in Children // *Voprosi sovremennoy pediatrii (Issues of modern pediatrics)* — 2020. — V.19. — №. 5. — P. 371-378. In Russian]. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2217>.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ, НАХОДИВШИХСЯ МНОГИЕ ГОДЫ НА ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Л.А. Алексеева^{1*}, С.А. Чорбинская¹, В.В. Сизов², Е.Д. Докина²,
Е.В. Дорофеева², Н.Н. Кравцова², Н.М. Полубоярова², И.К. Иосава¹

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

²ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, Москва

HYPERTENSIVE DISEASE AND ARTERIAL RIGIDITY IN PATIENTS AGED 75 AND OLDER WHO WERE FOLLOWED-UP FOR MANY YEARS

L.A. Alekseeva^{1*}, S.A. Chorbinskaya¹, V.V. Sizov², E.D. Dokina²,
E.V. Dorofeeva², N.N. Kravtsova², N.M. Poluboyarova², I.K. Iosava¹

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

²Polyclinic № 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: alacardio@gmail.com

Аннотация

Целью исследования являлось изучение артериальной жесткости у 112 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте 75 лет и старше, которые более 25 лет находились на диспансерном наблюдении и не страдали сопутствующими заболеваниями, повышающими жесткость сосудистой стенки. В исследование не включали пациентов с острыми и хроническими инфекциями, онкологическими и гематологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, васкулитами, пороками сердца, гломерулонефритом, амилоидозом, бронхо-легочными заболеваниями, деменцией. Использован осциллометрический метод определения жесткости на аппарате Arteriograph® (TensioMed, Budapest, Hungary). Скорость пульсовой волны в аорте у 90% пациентов превышала 10 м/с и у 30% обследованных была выше 12 м/с. Показатели скорости пульсовой волны, а также центрального артериального давления и пульсового артериального давления не коррелировали с хронологическим возрастом пациентов. Установлена прямая положительная корреляционная связь возраста манифестации ГБ с хронологическим возрастом обследованных лиц. У пациентов с манифестацией ГБ до 60 лет по сравнению с теми, у кого симптомы заболевания появлялись в возрасте ≥ 60 лет, регистрировались более высокие показатели скорости пульсовой волны в аорте ($p=0.04$), центрального артериального давления ($p=0.008$), пульсового артериального давления ($p=0.03$). Особенностью течения ГБ при появлении симптомов заболевания до 60 лет являлась ассоциативная связь с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией 3-4-го ФК ($p=0.02$), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2А и 2Б стадии ($p=0.0067$) и хронической болезнью почек стадий 3Б, 4, 5 ($p=0.05$). Длительность диспансерного наблюдения, распространенность сахарного диабета 2-го типа, избыточного веса (ИМТ >25) и гиперхолестеринемии (ОХ >5.6 ммоль/л) у пациентов с разным сроком манифестации ГБ не различались.

Закключение. Проведенное исследование выявило более выраженные изменения артериальной жесткости у пациентов с ГБ и манифестацией заболевания до 60 лет по сравнению с теми, у кого дебют ГБ отмечен в пожилом возрасте. Установленная ассоциативная связь ГБ с ИБС, ХСН и ХБП при «ранней» манифестации заболевания свидетельствует об особенностях патогенеза этой формы ГБ и может быть причиной более значимых изменений артериальной жесткости.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эссенциальная артериальная гипертензия, осциллометрический метод, скорость распространения пульсовой волны в аорте, центральное артериальное давление, пульсовое артериальное давление.

Abstract

The trial was aimed to study the arterial stiffness in 112 patients with essential hypertension (HD) aged 75 and older who were followed-up for more than 25 years and did not suffer of any concomitant disease that could increase the rigidity of vascular walls. Patients with acute and chronic infections, oncological and hematological diseases, systemic connective tissue diseases, vasculitis, heart defects, glomerulonephritis, amyloidosis, bronchopulmonary disease as well as with dementia were excluded from the trial. To determine stiffness, the oscillometric technique and Arteriograph® device (TensioMed, Budapest, Hungary) were used.

The pulse wave velocity in the aorta exceeded 10 m / s in 90% of patients, and in 30% of the examined patients it was above 12 m / s. Parameters of the pulse wave velocity, as well as of the central arterial pressure and pulse arterial pressure did not correlate with patients' chronological age. A direct positive correlation was found between the beginning of hypertension manifestations and chronological age of the examined persons. In patients who developed hypertension symptoms up to the age of 60, compared to those who developed them at the age of ≥ 60 years, there were higher parameters of pulse wave velocity in the aorta ($p=0.04$), higher parameters of the central arterial pressure ($p=0.008$) and pulse blood pressure ($p=0.03$). In patients who developed hypertension symptoms before 60, there was an associative relationship with ischemic heart disease, angina pectoris 3-4 FC ($p=0.02$), chronic heart failure of 2A and 2B stages ($p=0.0067$) and chronic kidney disease stages 3B, 4, 5 ($p=0.05$). Patients of both groups had no difference in follow-up period, in the incidence of diabetes mellitus type 2, in overweight (BMI >25) and hypercholesterolemia (HC >5.6 mmol / L).

Conclusion. The present study has revealed more pronounced changes in the arterial stiffness in patients with hypertension having the debut before 60, if to compare with those who had this debut in older age. The established associative relationship of hypertension with IHD, chronic heart failure and chronic kidney disease in patients with “early” manifestations of hypertension is indicative of pathogenesis peculiarities of such HD and may be a reason for more pronounced signs of the arterial stiffness.

Key words: hypertension, essential arterial hypertension, oscillometric technique, pulse wave velocity in the aorta, central arterial pressure, pulse arterial pressure.

Ссылка для цитирования: Алексеева Л.А., Чорбинская С.А., Сизов В.В., Докина Е.Д., Дорофеева Е.В., Кравцова Н.Н., Полубоярова Н.М., Иосава И.К. Гипертоническая болезнь и артериальная жесткость у пациентов 75 лет и старше, находившихся многие годы на диспансерном наблюдении. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 37-44.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) у взрослых и занимает лидирующее место по влиянию на смертность и инвалидизацию населения Российской Федерации, значительно опережая другие факторы риска [1]. Частота АГ достигает 60% и выше у лиц старше 60 лет [2].

Термин «гипертоническая болезнь» (ГБ), предложенный Г. Ф. Лангом [3], сохраняет свое значение в нашей стране наряду с терминами «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», которые используют за рубежом [2].

Большой вклад в изучение различных форм АГ внес Е.М. Тареев, труды которого не потеряли своей актуальности [4-6]. Для диагностики ГБ Е.М. Тареев считал необходимым исключение вторичных форм АГ. Им впервые выделен «склеротический» вариант ГБ у «глубоких стариков, обычно с большим пульсовым давлением, в сочетании с явным атеросклерозом аорты и других эластических артерий...». Е.М. Тареев считал почку с самого начала болезни центральным звеном патогенеза ГБ. Изучение роли обменных нарушений при ГБ, включенных в последующие годы в понятие метаболического синдрома, стало поводом для обсуждения Е.М. Тареевым взаимосвязи ГБ и атеросклероза [7].

А.Л. Мясников полагал, что «существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинко-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях — клинко-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем, и другим болезненным процессом одновременно» [8].

В современных Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению ГБ выделяют особенности клинических проявлений и тактики лечения АГ у молодых пациентов (<50 лет) и у пациентов пожилого возраста (>65 лет), а также при сочетаниях ГБ с ИБС и СД. Изменения артериальной жесткости, которые проявляются повышением пульсового артериального давления (ПАД) более 60 мм рт.ст. у пожилых пациентов и скоростью пульсовой волны (СПВ) в аорте более 10 м/с,

относят к характеристике бессимптомного поражения органов, опосредованного АГ [9, 2].

На основании многолетнего наблюдения пациентов с различными заболеваниями, включая ХБП, установлено, что повышенная СПВ в аорте является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [10, 11]. СПВ в аорте более 12 м/с признана маркером высокого риска смерти от всех причин [12]. С 2013 г. была рекомендована новая пороговая величина СПВ в аорте, равная 10 м/с [13].

Цель исследования — изучение артериальной жесткости у пациентов с ГБ в возрасте ≥75, которые более 25 лет находились на диспансерном наблюдении и не страдали сопутствующими заболеваниями, повышающими жесткость сосудистой стенки. Задачи исследования: уточнение наличия связи показателей артериальной жесткости с хронологическим возрастом, сроками манифестации заболевания, ассоциированными ССЗ, ССО, стадиями ХБП, сахарным диабетом 2-го типа, избыточным весом, гиперхолестеринемией.

Материалы и методы

Определение показателей жесткости артериальной стенки проведено у 112 пациентов с ГБ: 50 мужчин (44.64%) и 62 женщин (55.36%), из них 63 лиц (56.25%) старческого возраста (75-89 лет) и 49 (43.75%) долгожителей (90 лет и старше), согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001 г.). Длительность диспансерного наблюдения пациентов составляла от 25 до 62 лет.

В исследование не включали пациентов с острыми и хроническими инфекциями, онкологическими и гематологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, васкулитами, пороками сердца, гломерулонефритом, амилоидозом, бронхо-легочными заболеваниями, деменцией.

В работе анализировалась медицинская документация, содержащая поликлиническую историю болезни пациента и выписные эпикризы стационаров после плановых или экстренных госпитализаций. Для оценки состояния сердечно-сосудистой

системы и функции почек использованы результаты обследований за последние 3 года проспективного наблюдения пациентов (с 2015 по 2017 г.), которые включали рентгенологическое исследование грудной клетки, эхокардиограмму, повторные электрокардиограммы, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, а также клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы (глюкоза, холестерин, креатинин, мочевиная кислота, по показаниям гликированный гемоглобин, калий, натрий и другие исследования). У всех пациентов определяли протеинурию и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronicle Kidney Disease Epidemiology). При постановке диагноза ХБП руководствовались Национальными рекомендациями «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» [14].

Для регистрации диагноза ИБС у пациентов 75 лет и старше были использованы следующие клиничко-морфологические критерии: стенокардия 3-4 ФК, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), данные о стентировании коронарных артерий (СКА). При изучении распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяли классификацию ХСН по стадиям болезни (Стражеско—Василенко) [15].

Показатели артериальной жесткости определяли осциллометрическим методом на аппарате Arteriograph® (TensioMed, Budapest, Hungary) [16]. Функциональные свойства аорты оценивались при анализе пульсовой волны с использованием алгоритма, основанного на позднем систолическом пике волны давления [12]. Изучали форму пульсовой волны, ее амплитуду, время прохождения пульсовой волны по аорте. Регистрировали офисное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), ПАД, центральное артериальное давление (ЦАД), индекс аугментации (ИА). СПВ в аорте рассчитывали по формуле: $СПВ = S/T$, где S — анатомическое расстояние от дуги до бифуркации аорты, T — время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте. ИА зависит от формы пульсовой волны и определялся по формуле: $ИА = (P_2 - P_1)/ПАД \times 100$, где P_1 — 1-й систолический пик, P_2 — 2-й пик отраженной пульсовой волны [16].

Статистические методы исследования

Количественные признаки, подлежащие статистическому анализу, соответствовали закону нормального распределения. При составлении таблиц проводился расчет сопряженности χ^2 . Сравнение двух независимых групп выполнялось с помощью критериев t Стьюдента и Манна—Уитни—Уилкок-

сона. При изучении взаимосвязей между количественными показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона, а при выявлении связи между качественными признаками выполняли расчет коэффициента ассоциации. Достоверность статистического анализа характеризовало значение $p < 0.05$. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica» (StatSoft, version 6.0).

Результаты и обсуждение

Показатели артериальной жесткости у пациентов старческого возраста и долгожителей, которые многие годы находились на диспансерном наблюдении с ГБ, были ранее представлены в одном из разделов диссертационной работы В.В. Сизова [17]. СПВ в аорте у пациентов этих возрастных групп не различалась. У лиц старческого возраста отмечались более высокие значения ЦАД, ПАД и САД по сравнению с аналогичными показателями у долгожителей ($p < 0.05$).

Для достижения цели настоящего исследования на основании изучения медицинской документации пациентов старческого возраста и долгожителей выделены две группы лиц с различными сроками манифестации заболевания: 1-я группа — с проявлением симптомов ГБ в возрасте < 60 лет и 2-я группа — с манифестацией ГБ после достижения пожилого возраста (≥ 60 лет). По классификации ВОЗ пожилым считается возраст от 60 до 74 лет.

Установлено, что все пациенты, включенные в исследование, не курили и не страдали ожирением. Показатели индекса массы тела (ИМТ) ($24,8 \pm 2,8$ и $24,1 \pm 1,7$; $p > 0,05$) и гемоглобина ($125,9 \pm 9,45$ и $125,0 \pm 8,92$ г/л; $p > 0,05$) в группах сравнения были сопоставимы. Целевые уровни АД имели 67 (59,9%) из 112 пациентов. Систолическая АД отмечалась у 6 (5,3%) пациентов, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 39 (34,8%). Среди лиц, не достигавших целевых уровней АД, преобладали пациенты 1-й группы (34 из 45 пациентов).

В обеих группах СКФ была ниже 60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, при этом значение СКФ в 1-й группе ($44,31 \pm 15,79$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$) было ниже, чем во 2-й группе ($48,42 \pm 14,15$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$; $p = 0,041$).

Изучено состояние артериальной жесткости у пациентов с разным сроком манифестации ГБ. У пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы выявлены более высокие показатели СПВ в аорте ($12,28 \pm 2,22$ и $10,12 \pm 2,28$ м/с; $p = 0,04$), ЦАД ($148,9 \pm 24,59$ и $132,6 \pm 23,69$ мм рт.ст.; $p = 0,008$), ПАД ($66,68 \pm 12,21$ и $54,61 \pm 12,53$ мм рт.ст.; $p = 0,03$), табл. 1. Длительность диспансерного наблюдения

Показатели жесткости артериальной стенки у пациентов 75 лет и старше с разными сроками манифестации ГБ

Показатели	Всего (<i>n</i> = 112)	1 группа (<i>n</i> = 60)	2 группа (<i>n</i> = 52)	<i>p</i>
СПВ, м/с	11.17±2.25	12.28±2.22	10.12±2.28	0.045
ИА, %	41.10±9.79	39.42±9.89	42.27±9.58	> 0.05
ЦАД, мм рт.ст.	141.75±24.10	148.9±24.59	132.6±23.69	0.008
САД, мм рт.ст.	141.57±23.67	148.11±23.35	136.93±23.92	0.035
ДАД, мм рт.ст.	81.84±11.39	81.46±11.18	82.32±11.63	> 0.05
ПАД, мм рт.ст.	59.03±12.39	66.68±12.21	54.61±12.53	0.035

Примечание. СПВ – скорость пульсовой волны в аорте, ИА – индекс аугментации в аорте, ЦАД – центральное артериальное давление, САД – систолическое давление, ПАД – пульсовое артериальное давление.

пациентов этих групп не различалась (42.9 ± 11.43 и 42.3 ± 12.6 года соответственно; $p > 0.05$).

СПВ в аорте >10 м/с зарегистрирована у 90% пациентов, из них СПВ >12 м/с – у 30% обследованных. В 1-й группе СПВ >12 м/с выявлена у 23 (38.3%), во 2-й группе – у 11 пациентов (21.3%), $p=0.05$. У более половины пациентов 1-й группы манифестация ГБ произошла в возрасте ≤ 50 лет. Средний показатель СПВ у пациентов с ИСАГ превышал 12 м/с в обеих группах сравнения и составил 12.92 ± 0.81 м/с.

Значения СПВ в аорте, а также ЦАД и ПАД не коррелировали с хронологическим возрастом пациентов.

Установлена прямая положительная корреляционная связь возраста манифестации заболевания с возрастом обследованных с ГБ пациентов, $r=0.36$, $p < 0.05$ (см. рисунок).

Распространенность ИБС, ССО и различных стадий ХБП у пациентов, включенных в исследование, и в группах сравнения с манифестацией ГБ до 60 лет и после достижения пожилого возраста представлена в табл. 2.

Определены статистически значимые различия в количестве пациентов, страдавших ИБС [39 (65%) и 23 (44.2%); $p=0.02$], ХСН 2А и 2Б стадий [30 (50%) и 13 (25%); $p=0.007$] и ХБП 3Б, 4, 5 стадий [33 (55%) и 19 (36.5%); $p=0.04$; соответственно

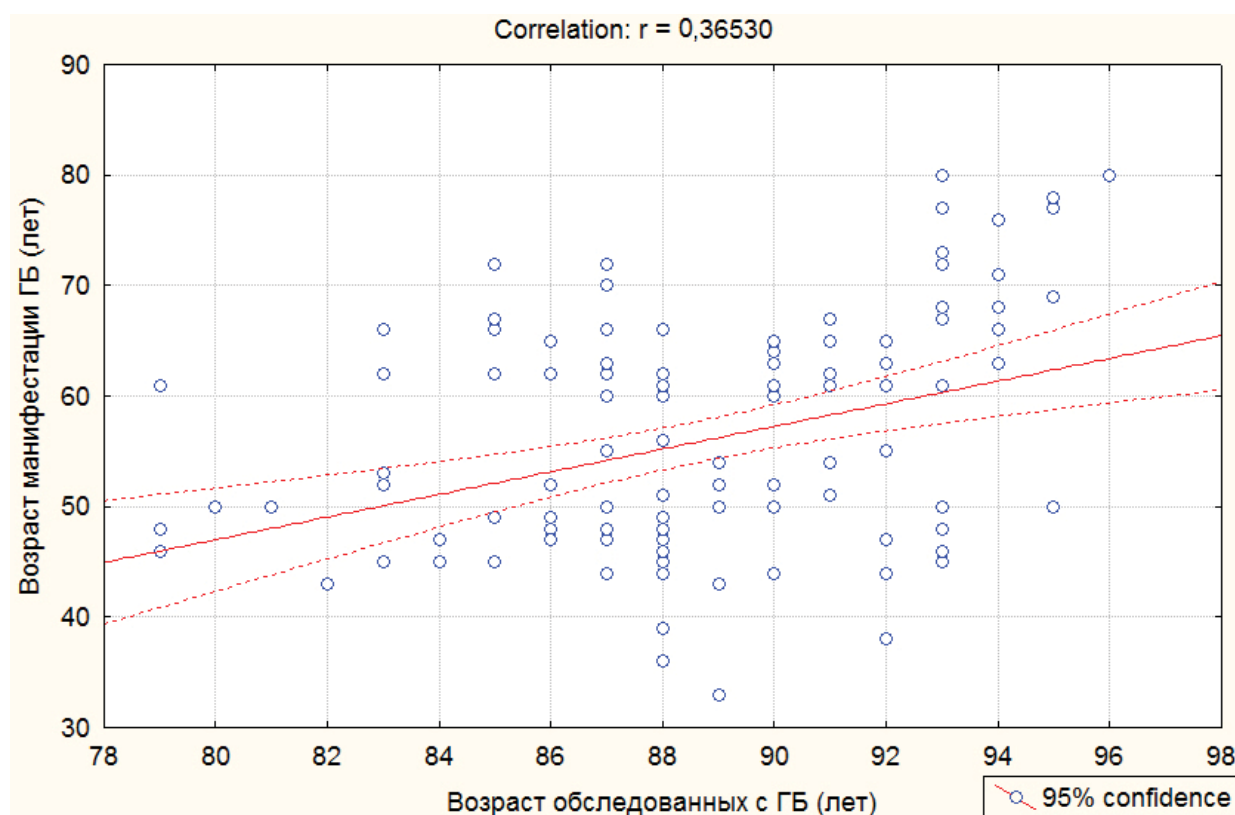


Рисунок. Корреляционная связь возраста манифестации заболевания и возраста обследованных с ГБ пациентов.

Таблица 2

ССЗ, ССО и ХБП у пациентов 75 лет и старше с разными сроками манифестации ГБ

Показатели	Всего (n = 112)	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 52)	p
ИБС, всего пациентов, n(%)	62 (55.3%)	39 (65%)	23 (44.2%)	0.02
Стенокардия 3-4-го ФК, n(%)	43 (38.4%)	29 (48.3%)	14 (27%)	0.02
ПИКС, n(%)	35 (31.2%)	24 (40%)	11 (21.1%)	0.04
Стентирование коронарных артерий, n(%)	24 (21.4%)	18 (30%)	6 (11.5%)	0.01
ФП, n(%)	31 (27.6%)	14 (23.3%)	17 (32.7%)	> 0.05
ХСН 2А и 2Б стадии, n(%)	43 (38.3%)	30 (50%)	13 (25%)	0.007
ХБП С2.С3А стадии, n(%)	60 (53.5%)	27 (45%)	33 (64.5%)	0.04
ХБП С3Б.С4.С5 стадии, n(%)	52 (46.4%)	33 (55%)	19 (36.5%)	0.04
ЦВБ с ХИМ II стадии, n(%)	83 (74.1%)	45 (75%)	38 (73.1%)	> 0.05
ОНМК в анамнезе, n(%)	8 (7.2%)	5 (8.3%)	3 (5.7%)	> 0.05

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХИМ – хроническая ишемия головного мозга, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в 1-й и 2-й группах] с преобладанием этих показателей в 1-й группе.

Особенностью течения ГБ при манифестации заболевания в возрасте <60 лет являлась ассоциативная связь с ИБС, стенокардией 3-4-го ФК (Кас

= 0,28; $p = 0.02$), с ХСН 2А и 2Б стадии (Кас=0,25; $p = 0.0067$) и с ХБП С3Б, С4, С5 (Кас = 0,17; $p = 0.05$), что установлено методом расчета коэффициента ассоциации (Кас).

Частота сахарного диабета (СД) 2-го типа, из-

Таблица 3

Частота СД 2-го типа, избыточного веса, гиперхолестеринемии у пациентов 75 лет и старше с разными сроками манифестации ГБ

Показатель	Всего (n = 112)	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 52)	p
СД 2-го типа	9 (8%)	6 (10%)	3 (5.7%)	> 0.05
ИМТ ≥ 25	18 (16%)	10 (16.7%)	8 (15.4%)	> 0.05
ОХ > 5.6 ммоль/л	84 (75%)	45 (75%)	39 (75.1%)	> 0.05

Примечание. СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин.

Таблица 4

Лекарственная терапия у пациентов 75 лет и старше с разным сроком манифестации ГБ

Лекарственные препараты	Всего (n = 112)	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 52)	p
ИАПФ или БРА, n(%)	78 (69.6%)	49 (81.5%)	29 (55.7%)	0.02
Антиагреганты, n(%)	53 (47.3%)	33 (55%)	20 (38.4%)	0.04
Диуретики, в том числе петлевые, n(%)	43 (38.3%) 29 (25.2%)	30 (50%) 20 (33.3%)	13 (25%) 9 (17.3%)	0.007 0.05
Нитраты длительного действия, n(%)	43 (38.3%)	29 (48.3%)	14 (26.9%)	0.02
Антикоагулянты: варфарин или НПА, n(%)	31 (27.6%)	14 (23.3%)	17 (32.7%)	>0.05
БКК дигидропиридиновые, n(%)	25 (22.3%)	22 (36.5%)	3 (5.7%)	0.0001
Статины, n(%)	25 (22.3%)	16 (26.6%)	9 (17.3%)	>0.05
Бета-блокаторы, n(%)	18 (16.1%)	10 (16.6%)	8 (15.3%)	>0.05

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПА – новые пероральные антикоагулянты, БКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

быточного веса, гиперхолестеринемии в группах сравнения не различалась (табл. 3). Среди пациентов с СД не было лиц с инсулинозависимой формой заболевания.

Лекарственная терапия в группах сравнения представлена в табл. 4.

Лекарственные препараты чаще назначались пациентам с манифестацией ГБ в возрасте <60 лет ($p < 0.05$). Частота применения антикоагулянтов, статинов и бета-блокаторов в группах сравнения не различалась ($p > 0.05$).

Особенности лекарственной терапии у пациентов двух групп определялись распространенностью ИБС, стенокардии 3-4-го ФК, ХСН 2А, 2Б стадии, ХБП 3Б, 4, 5 стадий, фибрилляции предсердий.

Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализует свое влияние на развитие ССО через воздействие на сосудистую стенку [12]. В связи с этим к увеличению артериальной жесткости как маркеру субклинического поражения сосудов привлечено внимание исследователей.

Согласно мнению экспертов, СПВ в аорте является прямым показателем артериальной ригидности в отличие от ЦАД и ИА (косвенных, суррогатных показателей жесткости артерий), которые не следует использовать как взаимозаменяемые индексы артериальной жесткости [12].

Исследования последних лет показали, что уровень ЦАД является интегральным показателем ремоделирования сосудистого русла и имеет более высокое прогностическое значение в отношении поражения органов-мишеней и исходов при АГ, чем периферическое артериальное давление. ЦАД может быть независимым фактором риска ССЗ и смертности [18, 19]. С помощью измерения ЦАД осуществляется контроль за лечением, подбор препаратов, избирательно снижающих ЦАД: БКК, ИАПФ, БРА, что обеспечивает оптимизацию терапии АГ [20]. В неврологической практике уделяют внимание показателю ПАД как маркеру риска когнитивных нарушений [21].

Основной причиной изменения жесткости артериальной стенки считают старение. Физиологический процесс старения обусловлен снижением содержания эластина, увеличением коллагена и базального вещества, появлением отложений кальция в медиальном слое стенок артерий и утолщением эндотелиального слоя сосудов. Влияние на развитие артериальной жесткости атеросклероза обусловлено изменениями интимы. «Соотношение двух патофизиологически разных процессов в сосудистой стенке — артериосклероза и атеросклероза еще недостаточно изучено» [12].

АГ является распространенной и модифициру-

емой причиной повышения артериальной жесткости. Для изучения состояния артериальной жесткости у пациентов с ГБ в возрасте 75 лет и старше в исследование не включали пациентов с сопутствующими заболеваниями, влияющими на сосудистую ригидность, и/или имеющих неблагоприятный прогноз (критерии невключения в исследование). Целевых уровней АД в период обследования достигали 59.9% пациентов. У лиц, не достигших целевых уровней АД, преобладала ИСАГ с выраженными признаками артериальной жесткости и манифестацией ГБ в возрасте <60 лет.

У пациента с ГБ имеется повышенный риск ССО, обусловленный не только высоким уровнем АД, но также сочетанием с другими факторами риска, которые повышают артериальную жесткость [12, 22], в том числе с компонентами метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия). Пациенты, которые наблюдались в настоящем исследовании, не курили и не страдали ожирением. ОХ > 5.6 ммоль/л имели 75%, ИМТ ≥ 25 — 17%, СД 2-го типа — 8% пациентов. Различий по распространенности этих факторов риска ССО в зависимости от сроков манифестации ГБ не выявлено.

Все пациенты не менее 25 лет находились на диспансерном наблюдении и получали антигипертензивную терапию, которая могла оказывать непосредственное влияние на артериальную жесткость (ИАПФ, БРА, БКК, диуретики) и опосредованно через контроль АД. В наблюдаемой когорте пациентов с ГБ не выявлена корреляционная связь СПВ в аорте, ЦАД, ПАД с хронологическим возрастом. Вместе с тем установлена прямая положительная корреляционная связь возраста манифестации ГБ с возрастом обследованных пациентов ($p < 0.05$). Ранее было показано, что долгожители, у которых менее выражены изменения артериальной жесткости по сравнению с лицами старческого возраста, чаще дебют ГБ происходил в возрасте ≥ 60 лет [17].

Ассоциативная связь ГБ с ИБС, стенокардией 3-4-го ФК, с ХСН 2А и 2Б стадии и с ХБП (стадий 3Б, 4, 5) у пациентов с манифестацией заболевания в возрасте <60 лет является свидетельством особенностей патогенеза ГБ, формирующейся в этот период, и причиной более выраженных изменений артериальной жесткости в последующие годы. Длительность диспансерного наблюдения пациентов с различным сроком манифестации ГБ была сопоставимой ($p > 0.05$) и не могла повлиять на выявленные различия в показателях, характеризующих артериальную жесткость.

Распространенность ХБП в когорте обследованных пациентов с ГБ превышала распространен-

ность ХСН, которая способствует возникновению и прогрессированию ХБП в рамках кардиоренального синдрома [23, 24]. Ведущей причиной ХБП у пациентов с ГБ является гипертоническая нефропатия. Е.М. Тареев предлагал «считать уже с самого начала болезни центральным звеном патогенеза АГ почку», что подразумевает возможность ее очень раннего поражения как органа-мишени. «Эта точка зрения Е.М. Тареева нашла подтверждение в общепринятой сегодня концепции выявления ХБП у пациентов с ГБ на доклинических, потенциально обратимых стадиях» [7]. Связь между увеличением жесткости артерий и снижением функции почек показана в ряде исследований [25–27].

«По результатам наблюдения за Фремингемской популяцией установлено, что повышение СПВ было независимым предиктором развития ХСН» [28]. В отечественных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости артерий у больных с ХСН различной этиологии [29], а также прямая достоверная связь СПВ с функциональным классом сердечной недостаточности независимо от величины фракции выброса левого желудочка [12].

Проведенное нами исследование выявило более выраженные изменения артериальной жесткости у пациентов с ГБ и манифестацией заболевания до 60 лет по сравнению с теми, у кого дебют ГБ отмечен в пожилом возрасте. Установленная ассоциативная связь ГБ с ИБС, ХСН и ХБП при «ранней» манифестации заболевания свидетельствует об особенностях патогенеза этой формы ГБ и может быть причиной более значимых изменений артериальной жесткости.

В последние годы обсуждаются новые концепции для выявления и предупреждения рисков ССО. Особое внимание привлечено к синдрому раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging (EVA) syndrome), одним из компонентов которого считают повышенную жесткость артериальной стенки [30–32].

«Основным механизмом осуществления вторичной профилактики ССЗ является диспансерное наблюдение за больными ССЗ врачами-кардиологами и врачами участковой службы в организациях первичной медико-санитарной помощи» [1]. Совершенствование риск-стратегии профилактики ССО возможно при использовании универсальных маркеров риска, к которым относятся показатели артериальной жесткости.

Выводы

1. У 90 % пациентов 75 лет и старше, которые не менее 25 лет находились на диспансерном наблюдении с ГБ, скорость распространения пульсовой

волны в аорте была больше 10 м/с, в том числе у 30% пациентов – больше 12 м/с.

2. Не выявлено корреляционной связи показателей скорости пульсовой волны в аорте, центрального артериального давления и пульсового артериального давления с хронологическим возрастом пациентов с ГБ. Установлена прямая положительная корреляционная связь возраста манифестации ГБ с хронологическим возрастом обследованных пациентов.

3. У пациентов с манифестацией ГБ в возрасте <60 лет по сравнению с теми, у кого симптомы заболевания выявляются в возрасте ≥60 лет, регистрируются более высокие показатели скорости пульсовой волны в аорте ($p=0.04$), центрального артериального давления ($p=0.008$), пульсового артериального давления ($p=0.03$).

4. Особенностью течения ГБ при появлении симптомов заболевания в возрасте <60 лет является ассоциативная связь с ИБС, стенокардией 3–4-го ФК ($p=0.02$), с ХСН 2А и 2Б стадии ($p=0.0067$) и с ХБП СЗБ, С4, С5 стадии ($p=0.05$), что определяет более значимые нарушения артериальной жесткости. У пациентов с дебютом ГБ в пожилом возрасте подобная ассоциативная связь не регистрируется.

5. Длительность диспансерного наблюдения, распространенность СД 2-го типа, избыточного веса (ИМТ >25) и гиперхолестеринемии (ОХ > 5.6 ммоль/л) у пациентов 75 лет и старше с разным сроком манифестации ГБ не различается.

Литература

1. Бойцов С. А. и др. Диспансерное наблюдение больных с хроническими неинфекционными заболеваниями и риском их развития: реальная практика амбулаторно-поликлинических учреждений регионального уровня // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17. – №. 4. – С. 112. [Boytsov SA et al. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and the risk of their development: real practice of outpatient clinics at the regional level // Preventive medicine. – 2014. – V. 17. – №. 4. – P. 10–15. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 3. – С.3786. [Kobalava ZH.D. et al. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendacii 2020 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2020. – V.25. – №.3. P.3786. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь // М.: Медгиз. – 1950. – С. 459. [Lang G. F. Hypertonic disease // M.: Medgiz. – 1950. – P. 459. In Russian].
4. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь и атеросклероз // Терапевтический архив. – 1951. – №5. – С. 29–38. [Tareev E.M. Hypertension and atherosclerosis // Therapeutic archive. – 1951. – №5. – P. 29–38. In Russian].
5. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь и гипертонические синдромы // Кардиология. – 1971. – №.12. – С. 5–11. [Tareev E.M. Hypertension and hypertensive syndromes // Cardiology. – 1971. – №.12. – P. 5–11. In Russian].
6. Тареев Е.М., Сумароков А.В., Михайлов А.А. Гипертоническая болезнь (Клинико-гемодинамическая характеристика

- ка) // *Терапевтический архив*. — 1972. — №.9. — С. 3–9 [Tareev E.M., Sumarokov A.V., Mihajlov A.A. Hypertension (Clinical and hemodynamic characteristics) // *Therapeutic archive*. — 1972. — №.9. — P. 3–9. In Russian].
7. Мухин Н.А. Е.М. Тареев и проблемы артериальной гипертензии // *Фарматека*. — 2010. — №.12. — С.12–28. [N.A. Mukhin E.M. Tareev And Problems Of Arterial Hypertension // *Farmateka*. — 2010. — №.12. — P.12–28. In Russian].
8. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз. — 1954. — С. 392. [Myasnikov A. L. Hypertension. M.: Medgiz. — 1954. — P. 392. In Russian].
9. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. — 2018. — V. 39. — №.33. — P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Vlachopoulos C. et al. Association of estimated pulse wave velocity with survival: a secondary analysis of SPRINT // *JAMA network open*. — 2019. — V. 2. — №. 10. — P. e1912831-e1912831.
11. Blacher J. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // *Circulation*. — 1999. — V. 99. — P. 2434–2439.
12. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А. и соавт. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т.15. — №.2. — С. 4–19. [Vasyuk Yu.A. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. — 2016. — V.15. — №.2. — P. 4–19. In Russian] doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
13. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. — 2013. — V. 31 — №.7. — P. 1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
14. Моисеев В.С. Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции // *Клиническая нефрология*. — 2014. — №.2. — С.4–29. [Moiseev V.S. et al. National guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioneuroprotection // *Clinical Nephrology*. — 2014. — №.2. — P.4–29. In Russian].
15. Мареев В. Ю. и др. Клинические рекомендации. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т.58 — №.6 С. — С. 8–158. [Mareev V.Yu. et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment // *Kardiologiya*. — 2018. — V.58 — №.6. — P. 8–158. In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2475
16. Miklos I. A new and fast screening method for measuring complex hemodynamical parameters and arterial stiffness noninvasively with simple arm cuff // *Am. J. Hypertens*. — 2005. — V. 18. — №. 5. — P. 17. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.03.035.
17. Сизов В. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек у лиц старческого возраста и долгожителей с артериальной гипертензией // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. — №. 4. — С. 76–80. [Sizov V. V. et al. Chronic heart failure and chronic kidney disease in elderly and long-lived people with arterial hypertension // *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. — 2018. — №. 4. — P. 76–80. In Russian].
18. Кобалава Ж.Д. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т.16. — №.2. — С. 126–133. [Kobalava ZH.D. Arterial stiffness and central pressure: new pathophysiological and therapeutic concepts // *Arterial hypertension*. — 2010. — V.16. — №.2. — P. 126–133. In Russian].
19. Roman M. J. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study // *Hypertension*. — 2007. — V. 50. — №.1. — P. 197–203.
20. Шупенина Е.Ю. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточные параметры жесткости аорты и центральное артериальное давление у больных артериальной гипертензией и ожирением // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т.12. — №.128. — С. 50–55. [Shupenina E. Y. et al. Effect of combined antihypertensive therapy on aortic stiffness parameters of diurnal and central blood pressure in patients with hypertension and obesity // *Russ J Cardiol*. — 2015. — V.12. — №.128. — P. 50–55. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-13-18.
21. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т.26. — №.1. — С. 119–127. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Pulse pressure and cognitive impairment. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. — 2021. — V.26. — №.1. — P. 119–127. In Russian]. doi: 10.15829/160-4071-2021.
22. Туктаров А.М. и др. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2021. — Т.17. — №.1. — С.42–48. [Tuktarov A.M. et al. The Relationship of Modifiable Risk Factors with Indicators of Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients with Arterial Hypertension // *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. — 2021. — V.17. — №.1. — P.42–48. In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-12.
23. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification // *Contrib Nephrol*. — 2010. — V. 164. — P. 33–38. doi: 10.1159/000313718.
24. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вест РАМН*. — 2003. — №.11. — С. 50–55. [Muhin N.A., Moiseev V.S. Kardiorenal'nye sootnosheniya i risk serdechno-sosudistyh zabolevanij // *Vest RAMN*. — 2003. — №.11. — P. 50–55. In Russian].
25. Wang M. C. et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. — 2005. — V. 45 — №.3. — P. 494–501. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.011.
26. Matsuda N. et al. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD) // *J Atheroscler Thromb*. — 2009. — V. 16. — №.1. — P. 57–62. doi: 10.5551/jat.E602.
27. Colin D. et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences // *Heart*. — 2010. — №.96. — P. 817–823. doi: 10.1136/hrt.2009.184879.
28. Tsao C. W. et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community // *J Am Heart Assoc*. — 2015. — V.4. — №.11. — P. 1–8 doi: 10.1161/JAHA.115.002189.
29. Лопатин Ю. М. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии // *Сердечная недостаточность*. — 2003. — Т. 5. — №.4. С. 130–131. [Lopatin Y. M. et al. The elasticity of the arteries and pulse wave velocity in patients with chronic heart failure of various etiologies // *Heart failure*. — 2003. — V. 5. — №.4 — P. 130–131. In Russian].
30. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // *Артериальная Гипертензия*. — 2017. — Т.23. — №.2. — С.160–171. [Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment // *Arterial Hypertension*. — 2017. — V. 23. — №.2. — P. 160–171. In Russian].
31. Laurent S et al. Concept of extremes in vascular aging // *Hypertension*. — 2019. — V.4 — P. 218–228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
32. Nilsson P.M. Early Vascular Aging in Hypertension // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. — 2020. — V. 7. — P. 1–5. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.

РОЛЬ ВЕНОЗНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

И.Д. Стулин, А.Г. Малявин, Р.С. Мусин, К.А. Саргсян*

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

THE ROLE OF VENOUS DYSFUNCTION IN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.D Stulin, A.G Malyavin, R.S. Musin, K.A. Sargsyan*

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

E-mail: kriny07@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить церебральный кровоток у пациентов с различной степенью тяжести нарушения функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в фазе обострения, определить частоту и выраженность флебодисциркуляций экстракраниального и интракраниального уровня у больных с хронической обструктивной болезнью легких. **Материалы и методы.** Были обследованы 60 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 25 до 75 лет. 1-ю группу составили 10 практически здоровых лиц, 2-ю группу – 25 больных с легкой степенью нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в стадии обострения, 3-ю группу – 25 больных с тяжелой степенью нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в стадии обострения (средний возраст пациентов 2-й и 3-й групп составлял 64.7 года). **Результаты.** Подтверждена сочетанность хронической обструктивной болезни легких с нарушением венозной циркуляции головного мозга и конечностей. Выраженность флебодисциркуляций экстракраниального и интракраниального уровня у больных с хронической обструктивной болезнью легких коррелирует со степенью нарушения функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, венозная циркуляция, ультразвуковое исследование сосудов.

Abstract

Purpose. To assess the state of cerebral blood flow in patients with various degrees of disorders of their external respiratory function at the exacerbation of their chronic obstructive pulmonary disease (COPD), to determine the rate and severity of extra- and intracranial phlebo-dyscirculation in patients with COPD. **Material and methods.** 60 people (males and females), aged 25-75, were examined. The first group was formed of 10 absolutely healthy people. The second group was formed of 25 patients with mild form of external respiratory dysfunction in the exacerbation stage. The third group was formed of 25 patients with severe form of external respiratory dysfunction in the exacerbation stage. The average age of patients from the second and third groups was 64.7. **Results and conclusion.** A relationship between chronic obstructive pulmonary disease and impaired venous circulation of the brain and extremities has been confirmed. The severity of phlebo-dyscirculation of extra- and intracranial levels in patients with COPD correlates with the severity of external respiratory dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), venous circulation, ultrasound angiography.

Ссылка для цитирования: Стулин И.Д., Малявин А.Г., Мусин Р.С., Саргсян К.А. Роль венозных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 45-48.

По данным Доклада рабочей группы международных экспертов (GOLD Science Committee Members 2018-2019), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является распространённым, предотвратимым и поддающимся лечению гетерогенным заболеванием, которое характеризуется стойкими респираторными симптомами с ограничением воздушного потока, связанным с изменениями структуры дыхательных путей и/или альвеол по причине регулярного/значительного воздействия вредных частиц или газов. Рас-

пространенность ХОБЛ во взрослой популяции составляет 11.7%. Отмечается тенденция увеличения численности больных ХОБЛ в развитых и развивающихся странах. По данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания выявляется на ранних стадиях. ХОБЛ характеризуется высокой частотой коморбидных расстройств, что и определяет актуальность исследуемой проблемы. В последнее время ХОБЛ рассматривают как заболевание с выраженным системным компонентом, при котором в пато-

логический процесс вовлекаются многие органы и системы, в связи с чем разрабатываются исследования системных проявлений при данной патологии [1-4]. Системные реакции у больных ХОБЛ формируются под влиянием различных факторов. Известно частое сочетание ХОБЛ с нарушением венозной циркуляции головного мозга и конечностей. Наиболее частые их проявления — это так называемая венозная энцефалопатия. Следует отметить, что венозная дисгемия имеет системный характер, обычно отмечаются несколько типичных локализаций венозной патологии — от варикоза и флеботромбоза нижних конечностей до геморроя, варикоцеле и др., при этом нарушается венозный отток из полости черепа. Сочетанность экстра — и интрацеребральных дисгемий позволяет относить подобных пациентов к «системным флебопатиям» [5-9]. Часто системная флебопатия становится результатом дисплазии соединительной ткани [10]. Среди факторов, которые могут повлиять на внелегочные проявления ХОБЛ, может быть ослабление присасывающего действия грудной клетки, повышение внутригрудного давления за счет формирования воздушных ловушек, которые способствуют нарушению церебрального кровотока, при этом преимущественно возникает венозная дисциркуляция. Несвоевременная диагностика, неадекватное лечение обострений ХОБЛ, а также имеющихся сосудистых нарушений могут сопровождаться прогрессированием церебральных изменений, что оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов. Закономерности формирования изменений венозного кровотока при ХОБЛ в зависимости от степени нарушения функции внешнего дыхания остаются мало изученными [11-16].

Цель исследования — оценка состояния церебрального кровотока у пациентов с различной степенью тяжести нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в фазе обострения с разными клиническими фенотипами и определение частоты и выраженности флебодисциркуляторной экстракраниального и интракраниального уровня у больных с ХОБЛ.

Материалы и методы

Были обследованы 60 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 25 до 75 лет. 1-ю группу составили 10 практически здоровых лиц, 2-ю группу — 25 больных с легкой степенью нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в стадии обострения, 3-ю группу — 25 больных с тяжелой степенью нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в стадии обострения (средний возраст пациентов 2-й и 3-й групп составлял 64,7 года).

Обследование включало физикальный осмотр (с изучением артериального и венозного ангиологического статуса); ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) с оценкой потока по глазничным артериям и венам, с учетом направления циркуляции; дуплексное сканирование яремных вен с учетом физиологической асимметрии с пробами Вальсальвы, позиционными пробами, с оценкой состояния клапанного аппарата, учитывался феномен «спонтанного контрастирования»; транскраниальную доплерографию внутримозговых артерий и вен с определением скоростных характеристик и направления потока в артериях и венах головного мозга, индекса циркуляторного сопротивления; спирометрию; бодиплетизмографию; кардиореспираторный мониторинг; эхокардиографию с определением давления в легочной артерии; психометрический тест: шкала влияния болезни на пациента CAT (COPD Assessment Test) [3]. При обработке результатов применялись методы описательной статистики и статистического анализа.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе не отмечено жалоб и клинико-инструментальных признаков ХОБЛ и венозных расстройств. Показатели кровотока по артериям и венам головы в этой группе обследованных были в пределах нормы.

Во 2-й и 3-й группах у всех пациентов отмечались жалобы на одышку, кашель с мокротой, у 80% больных были жалобы на головные боли распирающего характера, мелькание мушек перед глазами, ощущение песка в глазах (так называемые клинические признаки венозной энцефалопатии). У всех пациентов в этих группах выявлено наличие воздушной ловушки: соотношение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньше 0,7, а также нарушение венозного оттока из полости черепа. В исследуемых группах преобладал эмфизематозный фенотип ХОБЛ — у 60% пациентов, бронхитический фенотип ХОБЛ наблюдался у 40% больных. Следует отметить, что клинический фенотип ХОБЛ является кофактором внелегочных системных проявлений. Наиболее выраженные изменения церебральной гемодинамики определялись при эмфизематозном фенотипе в 3-й группе. По данным УЗДГ у 40% пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ выявлено усиление венозного сигнала по глазничной вене в положении лежа с появлением ретроградного потока. По данным дуплексного сканирования яремных вен регистрировалось более выраженное расширение луковицы правой яремной вены, особенно при пробе Вальсальвы. По данным эхокардиографии у всех

пациентов 3-й группы выявлены ультразвуковые признаки легочной гипертензии, у 76% пациентов – умеренной, у 14% – выраженной.

Во 2-й группе пациентов также выявлено усиление венозного сигнала по глазничной вене и расширение луковички правой яремной вены, особенно при пробе Вальсальвы, умеренное усиление потока по позвоночному сплетению в положении лежа со сглаженной пульсацией.

Выраженность церебральной флебодисциркуляции у больных с ХОБЛ коррелировала со степенью нарушения функции внешнего дыхания.

Кроме того, одновременно с признаками интракраниальной дисгемии у 30 % больных были выявлены флебопатии иных локализаций – варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой. У части пациентов во 2-й и 3-й группах также отмечалось наличие паховых грыж, что в комплексе с системными венозными расстройствами рассматривалось как признак дисплазии соединительной ткани.

Заключение

Данные комплексного клинко-инструментального обследования больных с различной степенью тяжести нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ в фазе обострения продемонстрировали сочетанность ХОБЛ с нарушением венозной циркуляции головного мозга. Таким образом, могут быть рекомендованы клинко-диагностические алгоритмы обследования пациентов с ХОБЛ, включающие оценку сосудистого статуса, в первую очередь венозной циркуляции. Тем самым будут оптимизированы лечебно-профилактические мероприятия, влияющие на венозный компонент гемодинамики, направленные на улучшение качества жизни пациентов.

Литература

1. Чучалин А. Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких // *Атмосфера*. – 2005. – Т. 2. – С. 96. [Chuchalin A. G. Standarts for the Diagnosis and management of patients with COPD // *Atmosfera*. – 2005. – V. 2. – P. 96. In Russian].
2. Чучалин А. Г. и др. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) // *Пульмонология*. – 2006. – № 5. – С. 19-27. [Chuchalin A. G. et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: could we expect more? // *Russian Pulmonology Journal*. – 2006. – № 5. – С. 19-27. In Russian] doi: 10.18093/0869-0189-2006-5-19-27
3. Vogelmeier C.F. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary // *Arch Bronconeumol*. – 2017. – V. 53. – № 3. – P. 128-149. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.001.
4. Ли В. В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика //

CardioComatika. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 5-10. [Li V.V. et al. - Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: metaphysics and dialectic // *CardioSomatics*. – 2013. – V. 4. – № 1. – P. 5-10. In Russian].

5. Стулин И.Д. и др. О некоторых возможностях ультразвуковых методов в оценке состояния венозного компонента церебральной гемодинамики (клинко-экспериментальное исследование) // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1981. – Т. 81. – №2. – С.65-69. [Stulin I.D. et al. Certain possibilities for ultrasonic methods in the evaluation of the status of the venous component of cerebral hemodynamics (clinico-experimental study) // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1981. – V. 81. – №2. – P.65-69. In Russian].

6. Стулин И. Д. и др. Энцефалопатия пробуждения-синдром преходящей венозной дисгемии у флебопатов // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2009. – № 3. – С. 33-36. [Stulin I.D. et al. Entsefalopatiya probuzhdeniya - sindrom prekhodyashchey venoznoy disgemii u flebopatov // *Clinical Physiology of Circulation*. – 2009. – № 3. – P. 33-36. In Russian].

7. Стулин И.Д. и др. Клинко-инструментальная диагностика сочетанной венозной дисфункции мозга и конечностей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т.115. – №8. – С.61-64. [Stulin I.D. et al. Clinical and instrumental diagnosis of concomitant venous dysfunction of the brain and extremities // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2015. – V.115. – №8. – P.61-64. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20151158161-65.

8. Стулин И.Д. Новый клинический признак – асимметрия пульсации сосудов шеи с преобладанием в правой подключичной ямке лежащих на спине здоровых людей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114. – №5. – С.39-41. [Stulin I.D. A new clinical sign – asymmetrical pulsation of neck vessels with a predominance in the right supraclavicular area in healthy people at supine position // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – V.114. – №5. – P.39-41. In Russian].

9. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Шумилина М. В. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией (головная боль, ишемия, артериосклероз) – Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени АН Бакулева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2003. – С. 162. [Bockeria L.A., Buziashvili Yu.I., Shumilina M.V. Disorders of cerebral venous blood circulation in patients with cardiovascular pathology (headache, ischemia, arteriosclerosis) // *NTSSSH im. A. N. Bakuleva RAMS*. – 2003. – P. 162. In Russian].

10. Нечаева Г. И. и др. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. – 2017. – С. 400. [Nechaeva G.I., Martynov A.I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. 2017. – P. 400. In Russian].

11. Исайкин А. И., Горбачева Ф. Е. Состояние внутримозговой (артериальной и венозной) и каротидной гемодинамики у больных с тяжелой легочной патологией // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 1999. – № 7. – С. 12-15. [Isaikin AI, Gorbacheva FE. State intracerebral (arterial and venous) and carotid haemodynamics at patients with heavy pulmonary pathology // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1999. – №7. – P.12-15. In Russian].

12. Белова Л. А., Машин В. В. Венозные расстройства при различных формах церебральной патологии. – 2018. – С. 176. [Belova L.A., Mashin V.V. Venous disorders in various types of cerebral pathology. - 2018. – P. 176. In Russian].

13. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Транскраниальное дуплексное сканирование в современной клинике // *Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Ультразвук, электрофизиология: Сборник научных трудов Под ред. В.А. Сандрико*

ва, В.В. Митькова. М: Air-Art. — 2000. — С. 158-162. [Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Transcranial duplex scanning in a modern clinic //Modern invasive and noninvasive diagnostic methods. Ultrasound, electrophysiology: Ed. V.A. Sandrikov, V.V. Mitkov. M: Air-Art.. — 2000. — P. 158-162. In Russian].

14. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология //М.: Реальное время. — 2003. — 324 с. [Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasound angiology // M.: Realnoe vremya. — 2003. — P. 324. In Russian].

15. Дическул М. Л., Куликов В. П., Маслова И. В. Ультразвуковая характеристика венозного оттока по позвоночным венам //Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2008. — №. 4. — С. 33-40. [Dicheskul M.L., Kulikov V.P., Maslova I.V.

Ultrasound Characterization of Vertebral Venous Outflow //Ultrasound and functional diagnostics. — 2008. — №. 4. — P. 33-40. In Russian].

16. Манвелов Л. С., Кадыков А. В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения //Атмосфера. Нервные болезни. — 2007. — №. 2. — С. 18-21. Manvelov L.S. Kadykov A.V. Venous insufficiency of cerebral circulation //Atmosphere. Nervous diseases. — 2007. — №. 2. — P. 18-21. In Russian].

МОНОТЕРАПИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМОМ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЮВЕНИЛЬНОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ

А.Б. Кожокару^{1,2*}, В.И. Шмырев², А.С. Орлова³, Д.И. Лебедева⁴

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Москва,

⁴ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

LEVETIRACETAM MONOTHERAPY IN NEWLY-DIAGNOSED JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY IN ADOLESCENTS AND ADULTS CONSIDERING THE INDEX OF EPILEPTIFORM ACTIVITY

A.B. Kozhokaru^{1,2*}, V.I. Shmyrev², A.S. Orlova³, D.I. Lebedeva⁴

¹State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

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

³Sechenov University, Moscow, Russia

⁴Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

E-mail: angela.neural@gmail.com

Аннотация

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – тип наследственной идиопатической генерализованной эпилепсии, в лечении которой используются современные противоэпилептические препараты (ПЭП).

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) у пациентов с впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсией с учетом индекса эпилептиформной активности (ИЭА). **Материалы и методы.** В неконтролируемое исследование включено 54 пациента с ЮМЭ в возрасте от 14 до 39 лет (средний возраст 21.3 ± 6.5 года). Всем пациентам при каждом посещении (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес терапии) проводили видео-ЭЭГ-мониторинг с оценкой ИЭА (суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений, после сна). Эффективность терапии оценивали по частоте приступов: отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия), снижение их частоты более чем на 50% (респондеры), менее чем на 50% (недостаточный эффект), удержание на терапии, увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов (агравация). **Результаты.** Более выраженная динамика общего ИЭА отмечена у пациентов, которым ЛЕВ был назначен в дозировке более 2000 мг/сут, однако показатели были значимо выше у данной подгруппы пациентов по сравнению с теми, кто получал препарат в меньшей дозировке на 2-м (0.047) и 4-м ($p=0.003$) визитах. Удержание на монотерапии было достигнуто у 87.0% ($n=47$) пациентов. Непереносимые нежелательные явления развились всего у 5.6% ($n=3$) человек. Выявлена положительная корреляция между развитием НЯ на 2-м визите и фоновой концентрацией препарата ($r=0.424$; $p<0.001$), а также через 2 ч после приема ЛЕВ ($r=0.457$; $p<0.001$). **Заключение.** ЛЕВ является эффективным и перспективным препаратом для инициального лечения ЮМЭ, на фоне приема которого отмечается значимое снижение ИЭА, отражающего эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: ювенильная миоклоническая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, леветирацетам.

Abstract

Introduction. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a type of hereditary idiopathic generalized epilepsy which is currently treated with modern antiepileptic drugs. **Purpose.** To evaluate the efficacy and tolerance to Levetiracetam (LEV) monotherapy in patients with newly-diagnosed JME using epileptiform activity index (EAI). **Material and methods.** The present uncontrolled trial included 54 patients with JME aged 14 - 39 (mean age 21.3 ± 6.5). All patients had video-ECG-monitoring with EAI assessment (total, before sleep, during sleep, during partial awakening, after sleep) at each visit (baseline, in 1, 3, 6 and 12 months after therapy beginning). The curative efficacy was assessed with attacks' frequency: no seizures (medically induced remission), seizure decrease by >50% (responders), seizure decrease less than 50% (insufficient effect), retention on treatment and seizure incidence increase compared to baseline and/or development of new types of seizures (aggravation). **Results.** More pronounced changes in EAI were registered in patients receiving LEV in the dosage more than 2000 mg/day; however, these parameters were much higher than in patients who received lower doses at visits 2 ($p=0.047$) and 4 ($p=0.003$). Retention on monotherapy was achieved in 87.0% ($n=47$) of patients. Intolerable adverse events (AE) were registered only in 5.6% ($n=3$) of patients. A positive correlation between AEs at the 2nd visit and steady-state drug concentration ($r=0.424$; $p<0.001$) as well as in 2 hours after LEV intake ($r=0.457$; $p<0.001$) was observed. **Con-**

clusion. LEV is an effective and promising preparation for the initial treatment of JME which causes a significant decrease of EAI – a sign of curative efficacy.

Key words: juvenile myoclonic epilepsy, genetic generalized epilepsy, epileptiform activity index, Levetiracetam.

Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Лебедева Д.И. Монотерапия леветирацетамом при впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсии у взрослых и подростков с учетом индекса эпилептиформной активности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 49-55.

Эпилепсия — распространенное неврологическое заболевание, возникающее у людей любого возраста, в основе которого лежат функциональные нарушения головного мозга [1, 2]. Эпилепсия — хроническое и гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением электрической активности головного мозга с формированием предрасположенности к возникновению повторной эпилептиформной активности вследствие повышенной способности к синхронизации нейрональных сетей [3].

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — тип наследственной идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), возникающей у подростков и взрослых [4].

ЮМЭ составляет 2.8-11.9% всех эпилепсий и 26.7% случаев наследственных ИГЭ [5, 6]. Заболевание характеризуется эпилептическими приступами с генерализованным началом — моторными (миоклоническими) и, реже абсансными (с или без утраты сознания) и тонико-клоническими (с утратой сознания) [7, 8]. В большинстве случаев приступы, как правило, впервые возникают в среднем и позднем детском возрасте, в период от 12 до 18 лет, могут провоцироваться депривацией сна, приемом алкоголя или несоблюдением режима лекарственной терапии [8, 9].

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с ЮМЭ выявляют нерегулярную полипиковую активность, зачастую провоцируемую фотостимуляцией [10], однако индивидуальная вариабельность ЭЭГ может затруднять диагностику. Симптомы обычно проявляются при пробуждении утром или после дневного сна и часто сопровождаются эпилептическими приступами с генерализованным началом => моторными (миоклоническими), чаще без утраты сознания [9]. Эпилептические приступы => моторные => (миоклонические) часто возникают непосредственно перед эпилептическими приступами с генерализованным началом => моторными (тонико-клоническими) [9]. Как правило, эпилептические приступы с генерализованным началом => моторные (миоклонические и тонико-клонические) наблюдаются практически у всех пациентов с ЮМЭ, в то время как эпилептические приступы с генерализованным нача-

лом => абсансные — отмечаются только у одного из трех пациентов [9].

Вальпроевая кислота (ВК) считается препаратом выбора для лечения пациентов с ЮМЭ, обеспечивая отсутствие приступов почти в 80% случаев [11]. Несмотря на высокую эффективность, применение препаратов ВК может ограничиваться неблагоприятными побочными реакциями (НПР), тератогенностью и нейротоксичностью [12, 13], что привело к ограничению их применения у женщин детородного возраста [14].

В настоящее время все большее место в лечении ЮМЭ начинают занимать более современные противоэпилептические препараты (ПЭП), однако данные по их сравнительной эффективности ограничены, что осложняет подбор терапии [15, 16].

Прогноз при ЮМЭ относительно благоприятный, частота ремиссии составляет около 60% [17], однако у определенной категории пациентов наблюдается рефрактерность к медикаментозному лечению [11, 17]. У некоторых пациентов прекращение приема ПЭП может не сопровождаться возобновлением приступов, однако у большинства для поддержания ремиссии требуется регулярный прием ПЭП [17], что связано с возможностью возникновения побочных эффектов на фоне долгосрочной терапии. В соответствии с этим необходимо проведение дополнительных исследований эффективности и переносимости ПЭП при ЮМЭ.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и переносимость монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) у пациентов с впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсией с учетом индекса эпилептиформной активности (ИЭА).

Материалы и методы

В данное неконтролируемое клиническое исследование включено 54 пациента с ЮМЭ, среди которых было 37.0% ($n=20$) мужчин и 63.0% ($n=34$) женщин в возрасте от 14 до 39 лет (средний возраст 21.3 ± 6.5 года). В возрасте 14-17 лет было 20 (37.0%) пациентов и 18-39 лет — 34 (63.0%).

В течение 12-месячного периода наблюдения пациенты посещали врача 5 раз. Во время первого визита устанавливался диагноз, подписывалось

информированное согласие на участие в исследовании и начиналась терапия ЛЕВ. Через 1 мес от начала приема ЛЕВ осуществлялся второй визит, через 3 мес – третий визит, через 6 мес – четвертый и через 12 мес – пятый визит соответственно. Внеочередное посещение врача предусматривалось при возникновении нежелательных явлений (НЯ) или необходимости смены терапии.

Диагноз устанавливали на основании рекомендаций Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2014, 2017), учитывающих такие показатели, как тип приступа, критерии эпилептического синдрома, а также современное определение заболевания [2, 18].

На каждом посещении пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Через 1 мес терапии при титровании препарата также проводился лекарственный фармакомониторинг, оценивающий уровень концентрации ЛЕВ в крови в утренние часы до приема препарата и через 2-2.5 ч после приема.

Все пациенты были разделены на 2 подгруппы в соответствии с суточной дозой ЛЕВ: до 2000 мг/кг (55.6%; $n=30$) и более 2000 мг/кг (44.4%; $n=24$).

На каждом контрольном визите проводился видео-ЭЭГ-мониторинг длительностью от 4 до 24 ч, по результатам которого оценивался количественный индекс эпилептиформной активности (ИЭА): суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений и после сна [19]. Также руководствовались глоссарием терминологии выявляемых изменений на ЭЭГ [20-22].

НЯ на 2-5-м визитах проводили с использованием шкалы «Оценка побочных эффектов при ле-

чении АЭП» (SIDAED). К переносимым НЯ, при которых проводили коррекцию дозировки препарата, либо назначали дополнительные лекарственные средства, относили НЯ с общей суммой баллов по шкале SIDAED менее 20. Замена препарата проводилась при развитии непереносимых явлений, когда сумма баллов по шкале SIDAED была 20 и более.

Эффективность терапии ЛЕВ оценивалась по таким показателям, как медикаментозная ремиссия, респондеры - недостаточный эффект, удержание на терапии и фармакодинамическая аггравация [19].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., USA). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95% доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0.05$. С целью определения взаимосвязи ИЭА с тяжестью течения ЮМЭ был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана.

Результаты

У большинства пациентов (57.4%; $n=31$) приступы были крайне редкие (1 раз в полгода), ред-

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики обследованных пациентов

Характеристики	Дозировка		Итого ($n=54$)
	< 2000мг/сут ($n=30$)	> 2000мг/сут ($n=24$)	
Средний возраст (лет) среднее $\pm$ SD [min-max]	20.8 $\pm$ 5.8 [14-31]	21.9 $\pm$ 7.4 [14-39]	21.3 $\pm$ 6.5 [14-39]
Возраст дебюта заболевания(лет) среднее $\pm$ SD [min-max]	19.1 $\pm$ 5.3 [13-28]	19.9 $\pm$ 6.7 [13-36]	19.5 $\pm$ 5.9 [13-36]
Пол [м:ж]	12 (40.0%): 18 (60.0%)	8 (33.3%): 16 (66.7%)	20 (37.0%): 34 (63.0%)
Частота приступов			
Крайне редкие	16 (53.3%)	15 (62.5%)	31 (57.4%)
Редкие	7 (23.3%)	4 (16.7%)	11 (20.4%)
Частые	3 (10.0%)	3 (12.5%)	6 (11.1%)
Очень частые	4 (13.3%)	2 (8.3%)	6 (11.1%)
Кратность приступов			
Одиночные	26 (86.7%)	15 (62.5%)	41 (75.9%)
Повторные (двукратные)	4 (13.3%)	9 (37.5%)	13 (24.1%)

кие (1 раз в 2-3 мес) отмечались у 20.4% ($n=11$) пациентов, частые (≤ 3 в месяц) и очень частые (>3 в месяц) приступы встречались с одинаковой частотой – в 11.1% ($n=6$).

При оценке кратности приступов было выявлено, что у большинства пациентов (75.9%, $n=41$) приступы были одиночные, реже встречались повторяющиеся (двукратные) у 24.1% ($n=13$), тогда как серийных приступов и эпилептического статуса в данной группе пациентов не отмечено (табл. 1).

У 11.1% ($n=6$) пациентов при нейровизуализации головного мозга выявлены глиозные изменения перивентрикулярно (вероятнее всего, перинатального генеза).

Индекс эпилептиформной активности (ИЭА)

В табл. 2 представлены показатели ИЭА. Обращает на себя внимание, что у пациентов, получающих ЛЕВ в дозировке более 2000 мг/сут, общий ИЭА, ИЭА до сна и при фрагментарных пробуждениях были значимо выше, чем у пациентов, получающих препарат в дозировке менее 2000 мг/сут.

На фоне приема ЛЕВ отмечалась выраженная динамика общего ИЭА уже через 1 мес от начала приема препарата. При этом, несмотря на то, что более выраженная динамика была у пациентов, которым ЛЕВ был назначен в дозировке более 2000 мг/сут, показатели ИЭА были значимо выше у дан-

ной подгруппы пациентов по сравнению с теми, кто получал препарат в меньшей дозировке на 2-м и 4-м визитах (табл. 3).

Эффективность терапии

При оценке эффективности терапии выявлено:

- через 1 мес лечения приступы отсутствовали у 50.0% ($n=8/19$) пациентов, респондеров было 50.0% ($n=9/18$);

- через 3 мес терапии приступы отсутствовали у 44.4% ($n=8/18$) пациентов, а у оставшихся 55.6% ($n=10/18$) частота приступов уменьшилась на 50% и более;

- через 6 мес приема ЛЕВ отсутствие приступов наблюдалось у 87.2% ($n=41/47$), снижение частоты приступов на 50% и более – у 12.8% ($n=6/47$);

- через 12 мес приступы отсутствовали у 97.9% ($n=46/47$) пациентов и 2.1% ($n=1/47$) пациентов были отнесены к группе респондеров (табл. 4).

Удержание на монотерапии

Показатель удержания на терапии является производным от эффективности/переносимости и оценивается за 12-месячный период наблюдения (табл. 5).

Переносимость терапии

На 3-м визите у 5.6% ($n=3$) обследованных пациентов были выявлены непереносимые НЯ, из

Таблица 2

Индекс эпилептиформной активности

ИЭА	Дозировка		Итого ($n=54$)	p
	<2000мг/сут ($n=30$)	>2000мг/сут ($n=24$)		
Общий	10.9 [5.74; 36.3]	31.3 [10.44; 54.2]	15.7 [7.7; 49.2]	0.010
До сна	0 [0; 4.08]	4.28 [0.51; 7.64]	2.9 [0; 6.25]	0.025
Сон	1.71 [0.66; 2.24]	2.33 [1.13; 3.12]	1.87 [0.93; 2.92]	>0.05
При фрагментарных пробуждениях	0 [0; 15.4]	15.76 [0; 30.0]	0 [0; 26.7]	0.023
После сна	6.6 [3.28; 12.24]	10.4 [7.55; 14.9]	8.5 [4.2; 14.3]	>0.05

p – различия между пациентами, получающими препарат в дозировке < и > 2000 мг/сут.

Таблица 3

Динамика общего ИЭА у пациентов

Общий ИЭА	Дозировка		Итого ($n=54$)	p
	< 2000 мг/сут ($n=30$)	>2000 мг/сут ($n=24$)		
1 визит	10.9 [5.74; 36.3]	31.3 [10.44; 54.2]	15.7 [7.7; 49.2]	0.010
2 визит	0 [0; 3.08]	1.62 [0.48; 5.41]	1.02 [0; 4.33]	0.047
3 визит	0 [0; 0]	0 [0.5; 5.14]	0 [0; 1.84]	>0.05
4 визит	0 [0; 0]	0 [0; 1.46]	0 [0; 0.57]	0.003
5 визит	0 [0; 0]	0 [0; 0.53]	0 [0; 1.84]	>0.05

p – различия между пациентами, получающими препарат в дозировке < и > 2000 мг/сут.

Таблица 4

Динамика частоты приступов на фоне монотерапии у пациентов с ЮМЭ в зависимости от дозировки ЛЕВ

Частота приступов	через 1 месяц терапии		через 3 месяца терапии		через 6 месяцев терапии		через 12 месяцев терапии	
	< 2000	>2000	< 2000	>2000	< 2000	>2000	< 2000	>2000
Отсутствие приступов	6 (54.5%)	3 (42.9%)	5 (45.5%)	3 (42.9%)	25 (92.6%)	16 (80.0%)	27 (100%)	19 (95.0%)
Снижение частоты приступов на 50% и более, «респондеры»	5 (45.5%)	4 (57.1%)	6 (54.5%)	4 (57.1%)	2 (7.4%)	4 (20.0%)	-	1 (5.0%)
Итого	11 (100%)	7 (100%)	11 (100%)	7 (100%)	27 (100%)	20 (100%)	27 (100%)	20 (100%)
Всего	18 (100%)		18 (100%)		47 (100%)		47 (100%)	

Примечание: меньшее суммарное число пациентов через 1 и 3 месяца терапии было связано с тем, что пациенты с очень редкими приступами анализировались, начиная с 6-го месяца лечения.

Таблица 5

Удержание на монотерапии ЛЕВ при ЮМЭ в соответствии с суточной дозой

Показатель	Дозировка ЛЕВ		Всего (n=54)
	<2000 мг/сут	>2000 мг/сут	
Удержание на терапии ЛЕВ	27 (90.0%)	20 (83.3%)	47 (87.0%)
Ремиссия	27 (90.0%)	19 (79.1%)	46 (85.2%)
Эффективность > 50% «респондеры»	-	1 (4.2%)	1 (1.8%)
Отмена в связи с НЯ или фармакодинамической аггравацией и перевод на монотерапию другими ПЭП	2 (6.7%)	1 (4.2%)	3 (5.6%)
Перевод на дуотерапию с ВК и ЭТСК в связи с недостаточной неэффективностью монотерапии	1 (3.3%)	3 (12.5%)	4 (7.4%)

Примечание: ВК – вальпроевая кислота, ЭТСК – этосуксимид

которых 3.7% (n=2) пациента получали ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут и 1.9% (n=1) – более 2000 мг/сут. На 2-м визите балл по шкале SIDAED был 7 (4, 9), на 3-м визите – 3.5 (2, 6), на 4-м визите – 2 (1, 4) и на 5-м – 2 (1, 4).

Фармакомониторинг ЛЕВ

При титровании ЛЕВ на 2-м визите пациентам проводился фармакомониторинг. У пациентов, получавших ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут фоновая концентрация препарата составляла 16 (12, 21) мкг/мл, а после приема утренней дозы – 21 (19, 26) мкг/мл ($p<0.001$). У пациентов, получающих ЛЕВ в дозировке более 2000 мг/сут, концентрация препарата до приема составляла 24 (20, 27) мкг/мл, а после – 29.5 (24.5, 33) мкг/мл ($p<0.001$).

Обсуждение

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – распространенный эпилептический синдром, составляющий 5-10% всех случаев эпилепсии. ЮМЭ обычно дебютирует в подростковом возрасте, причем определенные особенности образа жизни повышают риск возникновения эпилептических приступов [4].

Проведенное исследование продемонстрировало высокие показатели удержания на терапии ЛЕВ

при впервые выявленной ЮМЭ – 87.0% (n=47) на фоне значимого снижения ИЭА и хорошей переносимости (непереносимые НЯ развились у 5.6% (n=3) пациентов).

Следует отметить, что развитие НЯ положительно коррелировало с ИЭА, что свидетельствует о возможности использования данного показателя не только в качестве прогностического критерия эффективности терапии, как было показано в предыдущих наших исследованиях [19, 23], но и в качестве прогностического критерия развития НЯ на фоне терапии.

В большинстве клинических исследований ЛЕВ назначался в качестве препарата третьего ряда после неудачной попытки назначения нескольких препаратов [24, 25].

В исследовании J. Sala-Padró и соавт. (2016) была продемонстрирована более высокая эффективность и хорошая переносимость ЛЕВ при ЮМЭ, в сравнении с ВК [26]. В аналогичном по дизайну исследовании ремиссия на монотерапии была достигнута на фоне приема ВК (n=74; 52%), ламотриджина (n=21; 32%) и ЛЕВ (n=12, 55%); НЯ были выявлены у 29, 12 и 4 пациентов соответственно [16]. В исследовании K. Silvennoinen и соавт. (2019) авторы изучали применение ПЭП у 305 пациентов с ЮМЭ в течение длительного периода,

что позволило оценить переносимость и эффективность различных ПЭП при данном синдроме в реальных условиях. Максимальная частота ответа на лечение отмечалась в случае вальпроатов. ЛЕВ занял второе место по абсолютному показателю частоты ответа на лечение при отсутствии значимых различий с вальпроатами [27]. В недавней работе N. Tabrizi и A. Zarvani A. (2019) продемонстрировали сходную эффективность ЛЕВ и ВК у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с тонико-клоническими судорогами и ЮМЭ и предлагают использовать ЛЕВ в качестве альтернативного ПЭП женщинам репродуктивного возраста [28].

Стоит отметить, что итальянская противоэpileптическая лига предлагает использовать ЛЕВ в качестве препарата первой линии при ЮМЭ у подростков и женщин репродуктивного возраста [29].

Заключение

Таким образом, ЛЕВ является эффективным и перспективным препаратом для инициального лечения ЮМЭ. Удержание на терапии ЛЕВ при впервые выявленной ЮМЭ составило 87.0% ($n=47$), а непереносимые НЯ развились в 5.6% ($n=3$) случаев, на фоне приема данного препарата отмечается значимое снижение ИЭА, отражающего эффективность проводимой терапии.

Литература

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание // М.: Издательский дом БИНОМ. — 2019. — С. 896. [Karlov V.A. *Jepilepsija u detej i vzroslyh, zhenshhin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej*. V.A. Karlov. M.: Binom. — 2019. — P.896. In Russian].
- Fisher R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. — 2014. — V. 55. — №. 4. — P. 475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
- Guerreiro C. A. M. Epilepsy: Is there hope? // *The Indian journal of medical research*. — 2016. — V. 144. — №. 5. — P. 657. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1051_16.
- Волков И.В. и др. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Обновление представлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2020. — №12(S1). — P.41-49. [Volkov I.V. et al. *Juvenile myoclonic epilepsy. Update // Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. — 2020. — №12(S1). — P.41-49. In Russian]. doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.IS.S41-S49.
- Besag F. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy: an ILAE task force report // *Epileptic Disorders*. — 2016. — V. 18. — №. 1. — P. 1-86. doi: 10.1684/epd.2016.0815.
- Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary // *Seizure*. — 2017. — №44. — P.48-52. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.
- Brodie M.J. et al. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? // *Epileptic Disord*. — 2018. — №20(2). — P.77-87. doi: 10.1684/epd.2018.0957.
- Carvalho K.C. et al. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes // *Seizure*. — 2016. — №40. — P.33-41. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.002.
- Baykan B. et al. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review // *Seizure*. — 2017. — №49. — P.36-41. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.011.
- Seneviratne U. et al. Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes // *Front Neurol*. — 2017. — №8. — P.499. doi: 10.3389/fneur.2017.00499.
- Jayalakshmi S. et al. Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy // *Seizure*. — 2014. — №23. — P.527-532. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.017.
- Kinney M.O. et al. Pregnancy and epilepsy: meeting the challenges over the last 25 years: the rise of the pregnancy registries // *Seizure*. — 2017. — №44. — P.162-168. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.004.
- Nanau R.M. et al. Adverse drug reactions induced by valproic acid // *Clin Biochem*. — 2013. — №46. — P.1323-1338. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012.
- Gotlib D. et al. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age // *Curr Psychiatry Rep*. — 2017. — №19(9). — P.58. doi: 10.1007/s11920-017-0809-3.
- Brodie M.J. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy // *Expert Rev Neurother*. — 2016. — №16(6). — P.681-688. doi: 10.1080/14737175.2016.1179113.
- Chowdhury A. et al. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate // *Epilepsy Res*. — 2016. — №119. — P.62-66. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012.
- Senf P. et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors // *Neurology*. — 2013. — №81. — P.2128-2133. doi: 10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8.
- Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. — 2017. — №58(4). — P.512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Карлов В.А. и др. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — №120(7). — P.35-43. [Karlov V.A. et al. *Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. — 2020. — №120(7). — P.35-43. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202012007135.
- Карлов В.А. и др. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах // АНО Учебный центр «Невромед-клиника». — 2020. — С. 72. [Karlov V.A. et al. *Epilepsy in terms, visual and EEG patterns // ANO Uchebnyj centr «Nevromed-klinika»*. — 2020. — P.72. In Russian].
- Kane N. et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017 // *Clin Neurophysiol Pract*. — 2017. — №2. — P.170-185. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.002.
- Seeck M. et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN // *Clin Neurophysiol*. — 2017. — №128(10). — P.2070-2077. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.254.
- Кожокару А.Б. и др. Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2020. — №4(9). — P.552-559. [Kozhokaru A.B. et al. *Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults // Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. — 2020. — №4(9). — P.552-559. In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.
- Rosenfeld W.E. et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Epilepsy Res*. — 2009. — №85(1). — P. 72-80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.02.016.
- Landmark J.C. et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy //

Epilepsy Behav. — 2019. — №98(Pt A). — P. 110-116. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.021.

26. Sala-Padró J. et al. Levetiracetam and Valproate Retention Rate in Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Clin Neuropharmacol.* — 2016. — №39(6). — P.299-301. doi: 10.1097/WNF.000000000000177.

27. Silvennoinen K., de Lange N., Zagaglia S., et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia Open.* — 2019. — №4(3). — P.420-430. doi: 10.1002/epi4.12349.

28. Tabrizi N. et al. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active-controlled trial // *Controlled Clinical Trial Epilepsy Res.* — 2019. — №157. — P.106214. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.106214.

29. Mostacci B. et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE) // *Seizure.* — 2021. — №85. — P.26-38. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.005.

ДИАГНОСТИКА МИОФАСЦИАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ С ПОМОЩЬЮ ИННОВАЦИОННОГО МЕТОДА 3D-ИЗОКИНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ МЫШЦ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В.Л. Мусорина^{1*}, Е.Б. Лаукарт², Е.А. Пельменева²

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

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

DIAGNOSTICS OF MYOFASCIAL PAIN SYNDROMES WITH AN INNOVATIVE TECHNIQUE OF 3D-ISOKINETIC TESTING OF LUMBAR MUSCLES

V.L. Musorina^{1*}, E.B. Laukart², E.A. Pelmeneva²

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

²Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

E-mail: musorina.vera@mail.ru

Аннотация

В работе представлены данные комплексного клиничко-неврологического обследования пациентов с болью в нижней части спины скелетно-мышечного генеза. Показана диагностическая ценность 3D-изокинетического тестирования мышц поясничного отдела позвоночника для выявления миофасциальных болевых синдромов (МФБС) как среди пациентов, так и у здоровых добровольцев. Разработаны критерии для диагностики МФБС у пациентов, страдающих болью в нижней части спины, с помощью нового метода компьютеризированной диагностики – 3D-изокинетического тестирования мышц.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, миофасциальный болевой синдром, 3D-изокинетическое тестирование, 3D-изометрическое тестирование.

Abstract

The authors present findings of a comprehensive clinical and neurological examination of patients with musculoskeletal lower back pain. The diagnostic importance of 3D-isokinetic testing of lumbar muscles for the detection of myofascial pain syndrome (MFPS) both in patients and healthy volunteers has been shown. Criteria for MFPS diagnostics in patients suffering of lower back pain were developed using a new computerized diagnostic technique – 3D-isokinetic testing of lumbar muscles.

Key words: lower back pain, myofascial pain syndrome, 3D-isokinetic testing, 3D-isometric testing.

Ссылка для цитирования: Мусорина В.Л., Лаукарт Е.Б., Пельменева Е.А. Диагностика миофасциальных болевых синдромов с помощью инновационного метода 3D-изокинетического тестирования мышц поясничного отдела позвоночника. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 56-63.

Боль в нижней части спины (БНЧС) представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему в мировой медицине. По данным различных исследований, распространенность эпизодов БНЧС на протяжении всей жизни варьирует от 50 до 84% [1,2]. К примеру, в России ежегодно обращаются за медицинской помощью по поводу БНЧС 25-56% взрослого населения в зависимости от региона [3,4]. В ходе крупномасштабного исследования «Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study» выявлена неуклонная тенденция роста заболеваемости и распространенности БНЧС в разных странах [5,6]. При этом риск хронизации данной патологии достигает в

среднем 20%, что обуславливает высокие экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов, а также снижение производительности труда и качества жизни [7,8].

Значительная часть случаев (до 85%) неспецифической БНЧС является следствием миофасциальных болевых синдромов (МФБС) пояснично-крестцовой локализации. МФБС может развиваться как самостоятельная патология при первичной дисфункции мышцы (первичный МФБС), так и осложнять течение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) и радикулопатии за счет возникающих биомеханических нарушений (вторичные МФБС) [9–11].

Несмотря на широкую распространенность МФБС (первичных и вторичных), в клинической практике отмечается недостаток высокочувствительных инструментальных методов диагностики БНЧС скелетно-мышечного генеза. Мануальное мышечное тестирование (ММТ), которое ранее считалось «золотым стандартом» для выявления миофасциальных триггерных точек (ТТ), не признано объективным методом диагностики по ряду причин: большинство практикующих клиницистов не владеют методикой ММТ; некоторые предложенные диагностические критерии МФБС обладают низкой чувствительностью для диагностики и оценки эффективности лечения; трудности в объективной дифференцировке активных и латентных ТТ от нормальной мышечной ткани; невозможность объективно различать поверхностные и глубокие ТТ [12,13].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на взаимосвязи выраженности болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника (ПО) и силы мышц туловища [14,15]. Мониторинг функционирования мышечной системы требует более глубокого исследования на основе диагностических средств, позволяющих качественно и количественно оценить силовые возможности мышц. Единственным объективным методом для идентификации силовых характеристик определенной группы мышц является динамометрия. В этом клиническом контексте особый интерес представляют современные методики изокинетического тестирования, которые позволяют объективно измерить силу мышц во время движения с постоянной угловой скоростью по всей амплитуде движения, в то время как сопротивление будет изменяться [16].

В настоящий момент наиболее современным аппаратом является Bionix Sim3 Pro, который позволяет проводить тестирование в 3D-режимах как статической, так и динамической силы и определять степень компенсаторного вовлечения смежных мышечных групп [17]. С помощью системы Bionix Sim3 Pro можно выявлять как грубую патологию и недостаточность отдельных мышц, так и субклинические нарушения мышечного баланса. Полученная информация может не только нести в себе диагностическую ценность, но и служить фундаментом для создания индивидуальной программы реабилитации [18].

Таким образом, все вышеописанные обстоятельства (тенденция неуклонного роста заболеваемости и распространенности БНЧС, социально-экономическая значимость этого синдрома, недостаток высокочувствительных инструментальных методов диагностики БНЧС скелетно-мышечного

генеза) обуславливают высокую актуальность данного исследования и необходимость внедрения в клиническую практику инновационного метода компьютеризированной диагностики 3D-изокинетического тестирования мышц.

Цель данной работы — изучить с использованием нового метода 3D-изокинетического тестирования мышц-стабилизаторов позвоночника клинически значимые особенности двигательных паттернов и мышечной слабости у пациентов с ДДЗП и наличием МФБС пояснично-крестцовой локализации.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. В исследование включено 60 человек, из них 30 пациентов с БНЧС (I группа) и 30 здоровых добровольцев, не обращавшихся за медицинской помощью по поводу клинически значимой БНЧС в течение жизни (II группа). Группа I включала 15 женщин и 15 мужчин, средний возраст 35.93 ± 1.87 года; группа II состояла из 15 мужчин и 15 женщин, средний возраст 34.8 ± 1.77 года. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0.05$).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст в пределах 18-50 лет и наличие дегенеративно-дистрофических заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника (по МКБ-10 рубрики М40-М54), верифицированных с помощью методов инструментальной диагностики (рентгенологическое исследование и магнитно-резонансная томография ПО). **Критериями исключения** служили: возраст моложе 18 лет или старше 50 лет; наличие ряда сопутствующих заболеваний (инфекционно-воспалительные поражения любого отдела позвоночника; сердечно-сосудистые заболевания с противопоказанием физических нагрузок; злокачественные новообразования; системный остеопороз; сахарный диабет; гипер-/гипопаратиреоз, гипер-/гипотиреоз; хроническая почечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; ревматоидный артрит; коксартроз различной этиологии; наследственные миопатии; миелопатии любого генеза, ОНМК, черепно-мозговая травма, спинальная травма и их последствия); абсолютный стеноз позвоночного канала на поясничном уровне; наличие секвестрированной грыжи МПД в ПО; оперативное вмешательство на ПКО в анамнезе; беременность, кормление грудью.

При поступлении у пациентов уточняли анамнестические сведения о текущем и предшествую-

щих эпизодах БНЧС и провоцирующих факторах, особенностях профессиональной деятельности и повседневной активности. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Проводили расширенный неврологический осмотр по стандартным методикам, включающий визуальный осмотр, пальпацию остистых отростков, межостистых связок и мест проекции фасеточных суставов, выявление двигательных и чувствительных нарушений, оценку глубоких сухожильных рефлексов с нижних конечностей по балльной системе, проведение провокационных тестов для определения компрессии нервных корешков [19]. В случае если генез БНЧС вызывал сомнения, проводилось дополнительное нейроортопедическое обследование крестцово-подвздошных и тазобедренных суставов, а также связочного аппарата тазового пояса.

С целью выявления МФБС, для оценки функционального состояния, тонуса и силы мышц, проводилось мануальное мышечное тестирование (ММТ) с помощью поверхностной и глубокой скользящей пальпации. Приемы пальпации мышц, картирование ключевых ТТ и зон отраженных болей проводились в соответствии с рекомендациями Д.Г. Трэвелл и Д.Г. Симонс [20]. МФБС диагностировали на основе существующих общепринятых критериев физикальной диагностики [21]. Интерпретация результатов ММТ проводилась с помощью индекса мышечного синдрома (ИМС) по модернизированной шкале Хабилова, которая была дополнена нулевым показателем для оценки состояния респондентов II группы. Показатели ИМС (выраженность спонтанных болей, тонус мышцы при пальпации, количество ТТ в мышце при пальпации, болезненность мышцы при пальпации, степень иррадиации боли при пальпации, продолжительность боли после пальпации) оценивались от 0 до 3 баллов. Степень тяжести мышечного синдрома определялась по сумме баллов ИМС: I степень тяжести (легкая) – 2-7 баллов, II степень тяжести (средняя) – 8-13 баллов, III степень тяжести (тяжелая) – более 13 баллов [22, 23].

Функциональную оценку мышечной силы проводили по общепринятой 6-балльной шкале Бродера и Вейса [24]. Полученные результаты для удобства кодировали по принципу шкалы Международной классификации функционирования (МКФ) (по степени снижения силы мышц), где 0 баллов - отсутствие нарушений (0-4%); 1 балл - легкие нарушения (5-24%); 2 балла - умеренные нарушения (25-49%); 3 балла - тяжелые нарушения (50-95%); 4 балла - абсолютные нарушения (96-100%).

Для оценки функционального состояния мышечной системы ПО проводилось

3D-изометрическое и изокинетическое тестирование мышц с помощью бельгийского аппарата Bionix Sim3 Pro. Устройство позволяет вычислять биомеханику поясничной области за счет одновременного измерения трехмерной силы мышц с графическим количественным и качественным представлением. Система Bionix Sim3 Pro оснащена лидаром, предназначенным для определения положения пациента на станции, а также для вычисления центра вертикальной оси. Аппарат мгновенно реагирует на движения тела и оценивает характеристики двигательных паттернов. Программное обеспечение аппарата позволяет проводить сложные математические расчеты и с высокой точностью регистрировать углы перемещения корпуса относительно трех плоскостей, силовые характеристики мышц в различных режимах (изотоническом, изометрическом, изокинетическом), скорость движения.

Перед тестированием все испытуемые выполняли разминочную прогулку в течение 10 мин. Тестирование осуществлялось в стандартном зафиксированном положении стоя, чтобы минимизировать компенсаторные влияния мышц таза. Фиксация была стандартизирована в соответствии с руководством компании-производителя.

При изометрическом тестировании испытуемый выполнял серии максимальных изометрических напряжений мышц вокруг трех осей. Оценивался основной показатель – максимальный вращающий момент, который количественно отражает усилие мышечной группы при выполнении движения.

Изокинетическое тестирование проводилось по определенному алгоритму с двумя фиксированными угловыми скоростями и амплитудой движений в трех плоскостях. При анализе полученных данных оценивали ряд показателей. Визуально оценивали на графике форму кривой вращающего момента, которая в норме имеет дугообразную форму, а при патологии - волнообразную форму вследствие механизма реципрокного торможения [25]. По аналогии с изометрическим тестированием оценивали значения максимальных вращающих моментов различных групп мышц при двух скоростных режимах. Проводили оценку мышечного дисбаланса, который определялся выраженностью асимметрии между правой и левой стороной. Так, разница между сторонами менее 10% укладывалась в физиологическую норму, разница 10-20% представляла проявления субкомпенсации, а разница более 20% указывала на клинически значимые нарушения. Также оценивалось соотношение вращающих моментов сгибателей/разгибателей, которое в норме должно быть 1:2. Аппарат предо-

ставлял возможность количественно и качественно оценить компенсаторные движения, приходящиеся на вторичные оси. На графике основное движение представлено в виде непрерывной линии, компенсаторные движения — в виде пунктирных линий. Отклонение пунктирных линий выше/ниже изолинии указывает на компенсаторное подключение мышц других групп и связано с антalgическими реакциями.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью пакета программ SPSS 13.0 и Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Пациенты при поступлении в стационар предъявляли жалобы на боль пояснично-крестцовой локализации (люмбалгию): двухсторонняя люмбалгия отмечалась у 20 человек, односторонняя люмбалгия — у 10 человек; иррадиация боли в нижнюю конечность (ягодичную область, различные зоны бедра, голени и стопы) — у 24 человек. У 86.6% пациентов болевой синдром в нижней части спины был умеренный и выраженный по интенсивности (средний балл по шкале ВАШ составил 6.26 ± 0.26).

Длительность текущего обострения БНЧС в I группе составила 4.23 ± 0.48 нед. Острая БНЧС длительностью менее 6 нед выявлялась у 22 пациентов (73.3%), подострая БНЧС в течение 6–12 нед — у 7 пациентов (23.3%); хроническая БНЧС, превышающая по длительности 12 нед, отмечалась у 1 человека (3.3%). Таким образом, у 26.6% пациентов длительность последнего обострения превысила 2 мес, что обуславливает повышенный риск хронизации болевого синдрома, а также снижение качества жизни, нарушение трудоспособности и повседневной активности пациентов.

Проанализированы основные иницирующие факторы развития МФБС. Формирование и активация ТТ в мышцах были сопряжены с чрезмерной, неадекватной физической нагрузкой или, наоборот, с повторяющимися стереотипными движениями с небольшой нагрузкой (50% случаев, $n=15$), выполнением «неподготовленного» движения (26.7% случаев, $n=8$), длительной иммобилизацией мышц во время глубокого сна (13.3% случаев, $n=4$), переохлаждением (3.3% случаев, $n=1$), механическим сдавлением или ушибом мышцы (6.6% случаев, $n=2$). Таким образом, опрос пациентов относительно факторов, спровоцировавших обострение БНЧС, выявил преобладание статико-биомеханических перегрузок мышечно-связочного аппарата и биомеханических ошибок.

При неврологическом осмотре пациентов достоверно чаще по сравнению с группой контроля

выявлялись структурные аномалии скелета, обуславливающие неравномерную нагрузку на мышцы туловища и их компенсаторное перенапряжение. Преимущественно выявлялась сглаженность поясничного лордоза (в I группе у 24 человек, во II группе у 13 человек; $p<0.05$), функциональный сколиоз (в I группе у 25 человек, во II группе у 14 человек; $p<0.05$) и неравенство длины нижних конечностей (в I группе у 22 пациентов, во II группе в 5 случаях; $p<0.05$). Реже встречались «малый полутаз» на стороне укороченной ноги (в I группе 4 человек, во II группе не выявлялся; $p<0.05$) и различные типы плоскостопия (в I группе у 16 человек, во II группе у 6 человек; $p<0.05$).

По данным неврологического осмотра у пациентов в 90% случаев ($n=27$) отмечалась болезненность остистых отростков L1-L5 при пальпации, в 53.3% случаев ($n=16$) — болезненность при пальпации области фасеточных суставов L1-L5, в 80% случаев ($n=24$) — антalgическая поза, в 63.3% случаев ($n=19$) — антalgическая походка. Остальные симптомы встречались реже: асимметричное снижение коленных ($n=2$) и ахилловых рефлексов ($n=2$), истинный симптом Ласега ($n=6$), псевдосимптом Ласега ($n=10$), обратный тест Ласега ($n=3$), симптом Мацкевича ($n=3$), симптом Нери ($n=5$), нарушения чувствительности в зоне иннервации нервного корешка ($n=5$), парестезии по ходу миоскелеротома ($n=7$).

Анализ результатов мануально-мышечного тестирования выявил следующую частоту встречаемости ТТ в мышцах пояснично-крестцовой локализации: у 96.6% ($n=29$) ТТ определялись в многогроздельной мышце поясницы (МРМ), у 96.6% ($n=29$) — в мышце, выпрямляющей позвоночник (МВП), у 93.3% ($n=28$) — в квадратной мышце поясницы (КМП). Остальные мышцы вовлекались реже: МФБС подвздошно-поясничной мышцы (ППМ) — у 20% ($n=6$); МФБС большой и малой ягодичных мышц (БЯМ и МЯМ), грушевидной мышцы (ГМ) — по 16.7% случаев ($n=5$); МФБС средней ягодичной мышцы — у 36.6% ($n=11$). Часто отмечался комбинированный болевой паттерн за счет развития МФБС сразу в нескольких мышцах. В I группе комплексное развитие МФБС выявлялось в 93.3% случаев ($n=28$).

При анализе результатов оценки ИМС в I группе выявлялась умеренная степень тяжести мышечного синдрома для МВП, МРМ и КМП; во II группе средние значения ИМС всех исследуемых мышц пояснично-крестцовой локализации были достоверно меньше ($p<0.05$) (табл. 1).

Функциональное тестирование основных мышечных групп ПО среди пациентов выявило незначительное уменьшение силы мышц-латеральных

Таблица 1

Индекс мышечного синдрома ($M \pm m$, баллы) в I и II группах для мышц пояснично-крестцовой локализации

Мышцы	Индекс мышечного синдрома ($M \pm m$)	
	группа I	группа II
Мышца, выпрямляющая позвоночник	7.26±0.48	1.13±0.13 *
Многораздельная мышца	7.85±0.37	1.26±0.18 *
Квадратная мышца поясницы	7.61±0.60	1.66±0.27 *
Подвздошно-поясничная мышца	2.33±0.47	1 *
Большая ягодичная мышца	2.33±0.47	1 *
Средняя ягодичная мышца	3.95±0.66	1 *
Малая ягодичная мышца	2.7±0.56	1 *
Грушевидная мышца	2.21±0.47	1 *
Примечание: * — $p < 0.05$ по сравнению с группой I.		

сгибателей (по шкале МКФ 0.61±0.10 балла) и мышц-сгибателей (по шкале МКФ 0.06±0.04 балла), а также умеренное снижение силы мышц-ротаторов (по шкале МКФ 0.86±0.12 балла) и мышц-разгибателей (по шкале МКФ 1.16±0.15 балла). Во II группе изменения силы основных мышечных групп ПО отмечались в единичных случаях и были незначительными для мышц-ротаторов, разгибателей и мышц-латеральных сгибателей ПО ($p < 0.05$).

При 3D-изометрическом тестировании в I группе отмечалось двукратное снижение значений максимальных вращающих моментов основ-

ных мышечных групп по сравнению со II группой (табл. 2).

При 3D-изокинетическом тестировании в I группе достоверно чаще отмечались волнообразные кривые по сравнению со II группой ($p < 0.05$). Так, волнообразные кривые в I группе встречались преимущественно при ротационных движениях влево и вправо (соответственно у 28 (93.3%) и 25 человек (83.3%)), сгибании (у 28 пациентов (93.3%)) и боковых наклонах влево и вправо (соответственно у 20 (66.7%) и 22 обследованных (73.3%)), реже — при разгибании (у 8 человек (26.7%)). У большинства респондентов II груп-

Таблица 2

Максимальный вращающий момент ($M \pm m$) основных групп мышц ПО в I и II группах

Основные группы мышц ПО	Группа I	Группа II
Ротаторы	33.17±2.51	58.5±3.91 *
Разгибатели	70.89±8.50	122.01±12.55 *
Сгибатели	75.25±8.34	117.91±13.01 *
Латеральные сгибатели	69.75±5.03	113.43±7.84 *
Примечание: * — $p < 0.05$ по сравнению с группой I.		

Таблица 3

Корреляционные связи между МФБС поясничных мышц и волнообразной кривой «вращающий момент — положение туловища»

Мышцы с активными ТТ	Волнообразная кривая при выполнении движения	Коэффициент корреляции R	Интерпретация корреляционной связи
МРМ левая	Ротация влево	0.70	Высокая
МРМ правая	Ротация вправо	0.76	Высокая
КМП левая	Латеральное сгибание вправо	0.79	Высокая
КМП правая	Латеральное сгибание влево	0.88	Высокая
ППМ левая и правая	Разгибание	0.62	Заметная
МВП левая и правая	Сгибание	0.65	Заметная

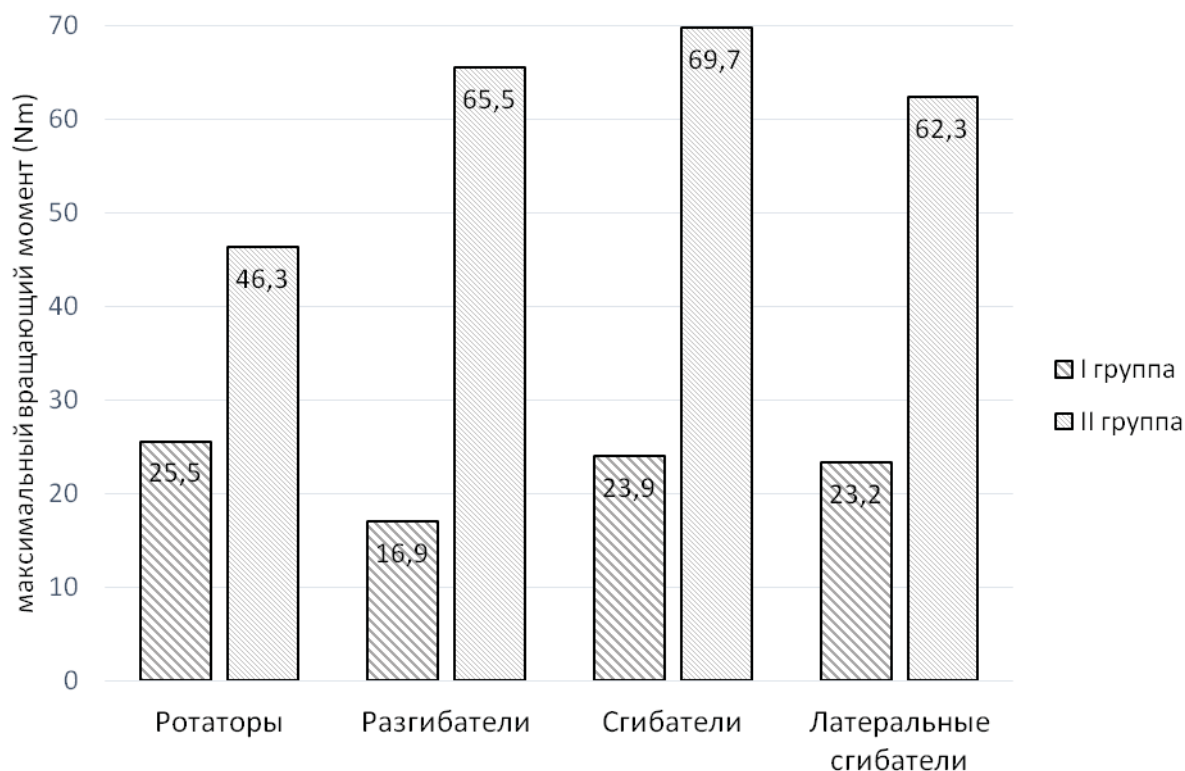


Рис. 1. Оценка максимального вращающего момента мышц ПО ($M \pm m$) при 3D-изокинетическом тестировании в I и II группах.

пы наблюдалась колоколообразная/дугообразная кривая с ровной линией.

При сопоставлении пальпируемых ТТ в мыш-

цах с волнообразными кривыми на графиках были выявлены различные корреляционные связи: 1) между наличием активной ТТ в МРМ и появлени-

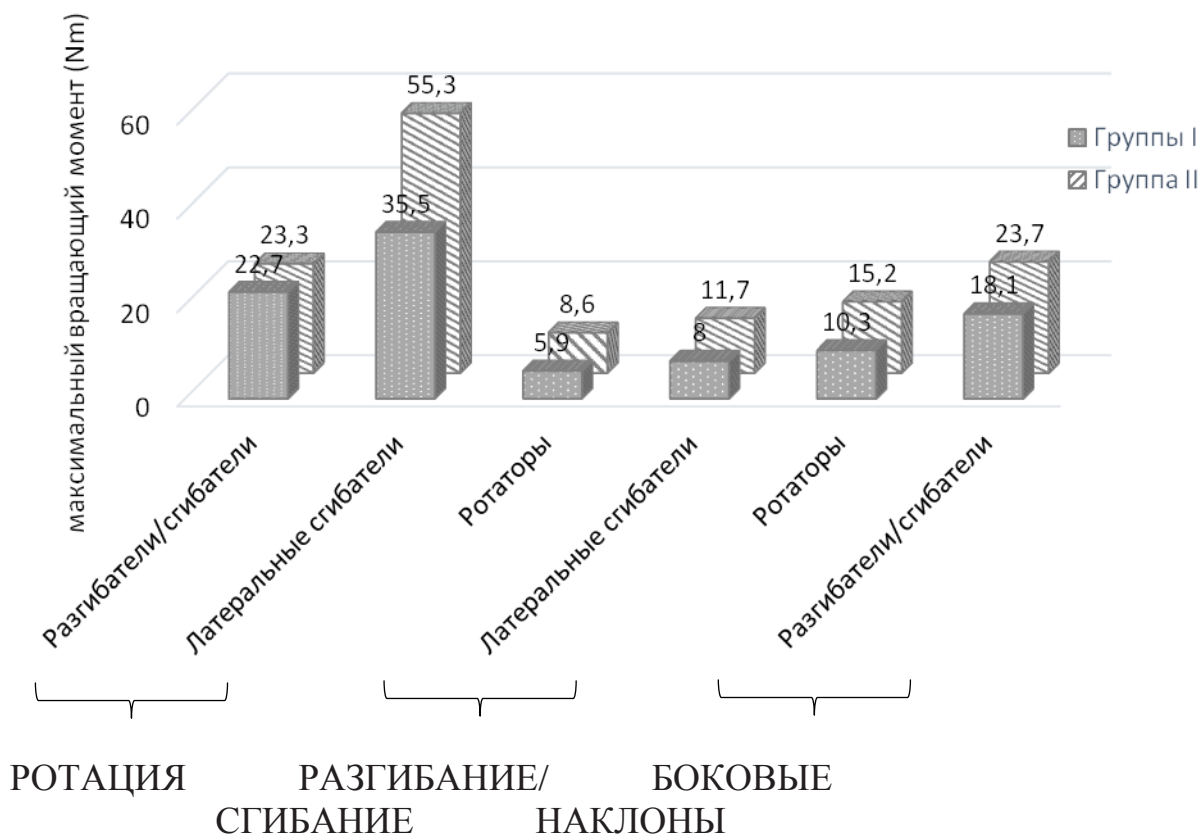


Рис. 2. Оценка компенсаторных усилий мышц других групп при выполнении основного движения среди пациентов и здоровых добровольцев.

ем волнообразной кривой при ротации в одноименную сторону; 2) между наличием активной ТТ в КМП и появлением волнообразной кривой при латерофлексии в противоположную сторону; 3) между наличием активной ТТ в ППМ и появлением волнообразной кривой при разгибании; 4) между наличием активной ТТ в МВП и появлением волнообразной кривой при сгибании (табл. 3).

Механизм формирования волнообразной кривой можно объяснить с физиологической точки зрения. Общеизвестно, что в момент выполнения какого-либо движения, например сгибания туловища, мышцы-разгибатели позвоночника растягиваются. При наличии в мышцах-разгибателях ТТ происходит их механическая активация с последующей ирритацией сегментарных рефлексов и механизма реципрокного торможения. В результате возникает сокращение мышц-разгибателей и торможение мышц-сгибателей, т.е. развивается локальный судорожный ответ мышцы.

При тестировании в 3D-изокинетическом режиме значения максимальных вращающих моментов основных мышечных групп ПО в I группе были в 2-3 раза ниже, чем во II группе ($p < 0.01$) (рис. 1).

Анализ дисбаланса мышечных групп ПО показал, что в группе пациентов он встречался достоверно чаще, чем среди здоровых добровольцев. Так, значимая и умеренная латеральная асимметрия (свыше 10%) мышц-ротаторов слева и справа отмечалась у 22 человек в I группе и 3 человек во II группе ($p < 0.01$); значимая и умеренная асимметрия мышц-латеральных сгибателей ПО выявлена у 21 пациента в I группе и 5 человек во II группе ($p < 0.05$). Изменение оптимального соотношения (1:2) силы мышц сгибателей/разгибателей ПО обнаружено у 25 человек в I группе и 13 обследованных во II группе ($p < 0.05$).

Компенсаторные усилия при движениях в трех плоскостях в I группе были значимо ниже, чем во II группе ($p < 0.05$), что обусловлено блокированием других мышечных групп, в которых отмечались ТТ (рис. 2). Усилия во вторичных осях компенсируют мышечный дисбаланс и обеспечивают частичное замещение работы ослабленных мышц, содержащих активные ТТ.

Заключение

Таким образом, анализ результатов 3D-изометрического и изокинетического тестирования на аппарате Bionix позволил сформулировать диагностические критерии для МФБС пояснично-крестцовой локализации:

- значение максимального вращающего момента одной/нескольких мышечных групп ПО,

ниже нормальных значений для данного возраста и пола;

- появление волнообразной кривой «вращающий момент—положение туловища» во время выполнения движения в какой-либо плоскости;

- выявление умеренной или значимой латеральной асимметрии (более 10%) у мышц-ротаторов или мышц-латеральных сгибателей ПО;

- нарушение оптимального соотношения 2:1 максимальных вращающих моментов мышц-разгибателей и мышц-сгибателей ПО;

- небольшие значения компенсаторных усилий мышц других групп во вторичных осях.

Данные критерии позволят диагностировать МФБС врачам-неврологам и другим специалистам, не владеющим методикой ММТ и другими методиками мануально-остеопатической диагностики.

Литература

1. Шостак Н.А. Люмбалгия: диагностика, подходы к терапии // *Клиницист*. — 2007. — № 4. — С.29-34. [Shostak N.A. Lumbalgia: diagnostics, approaches to therapy// *A clinician*. — 2007. — № 4. — P.29-34. In Russian].
2. McBeth, J., Jones, K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain.// *Best Pract Res Clin Rheumatol*. — 2007. — V.21. — №.3. — P. 403–25.
3. Путилина М.В. Особенности диагностики и лечения дорсопатий в неврологической практике. // *Consilium medicum*. — 2006. — Т.8. — №8. — С.44-48. [Putilina M.V. Features of diagnosis and treatment of dorsopathies in neurological practice.// *Consilium medicum*. — 2006. — V.8. — №.8. — P.44-48. In Russian].
4. Williams J.S. et al. Risk Factors and Disability Associated with Low Back Pain in Older Adults in Low- and Middle-Income Countries. Results from the WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE) // *PLoS One*. — 2015 — V.10. — №.6. — P. e0127880.
5. Kiadaliri A. A. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. — 2018. — V. 392. — №. 10159. — P. 1789-1858.
6. Mattiuzzi C., Lippi G., Bovo C. Current epidemiology of low back pain. // *J Hosp Manag Health Policy*. — 2020. — P. 4-15.
7. Шмырев В.И., Фирсов А.А. Боль в спине. // *Архив внутренней медицины*. — 2014. — №5(19). — С.4-9. [Shmiryov V.I., Firsov A.A. Back pain.// *Archive of Internal Medicine*. — 2014. — №.5(19). — P.4-9. In Russian]
8. Kong Y. et al. Change in trunk muscle activities with prone bridge exercise in patients with chronic low back pain // *Journal of physical therapy science*. — 2016. — V. 28. — №. 1. — P. 264-268.
9. Иваничев Г. А., Старосельцева Н. Г. Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром // *Казань, Йошкар-Ола*. — 2002. [Ivanichev G.A., Staroselceva N.G. Myofascial generalized pain (fibromyalgic) syndrome: monograph // *Kazan, Yoshkar-Ola*. — 2002. — P.163. In Russian].
10. Bourgaize S. et al. A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: implications for differential diagnosis and management // *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. — 2018. — V. 62. — №. 1. — P. 26.
11. Adelmanesh F. et al. Is there an association between lumbosacral radiculopathy and painful gluteal trigger points?: a cross-sectional study

//American journal of physical medicine & rehabilitation. — 2015. — V. 94. — №. 10. — P. 784-791.

12. Lucas N. et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. //Clin J Pain. — 2009. — V. 25. — №.1. — P.80-89.

13. Rivers W.E. et al. Signs and symptoms of myofascial pain: An international survey of pain management providers and proposed preliminary set of diagnostic criteria //Pain Med. — 2015. — V.16. — №.9. — P.1794-1805.

14. Mueller S. et al. Validity of isokinetic trunk measurements with respect to healthy adults, athletes and low back pain patients //Isokinetics and Exercise Science. — 2012. — V. 20. — №. 4. — P. 255-266.

15. Rossi D. M. et al. Rate of force development and muscle activation of trunk muscles in women with and without low back pain: a case-control study //Physical Therapy in Sport. — 2017. — V. 26. — P. 41-48.

16. Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance //International journal of sports medicine. — 1994. — V. 15. — №. S 1. — P. S11-S18.

17. Миронов С. П., Цыкунов М. Б. Новый метод изокINETического 3D-тестирования мышц-стабилизаторов позвоночника //Вестник травматологии и ортопедии им. НН Приорова. — 2014. — №. 2. — С. 90-94. [Mironov S.P., Cykunov M.B. A new method for 3D-isokinetic testing of muscle stabilizers of the spine //Bulletin of traumatology and orthopedics named. N. N. Priorova. — 2014. — №.2. — P. 90-94. In Russian].

18. Цыкунов, М.Б. ИзокINETическое 3D-тестирование мышц-стабилизаторов позвоночника //ЛФК и массаж. — 2014. — №3. — С.21-28. [Cykunov M.B. 3D-isokinetic testing of muscle

stabilizers of the spine//Therapeutic exercise and sports medicine. — 2014. — №. 3. — P.21-28. In Russian].

19. Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. Т.1 //М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — С. 639. [Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. Neurology and neurosurgery: textbook: in 2 vols. — 4th ed //М.: GEOTAR-Media, 2015. — P.639. In Russian].

20. Трэвелл и Симонс. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. Т.1 //М.: Медицина. — 2005. — С. 1192. [Trevell D. G., Simons D. G., Simons L.S. Myofascial Pain and Dysfunction: A Guide to Trigger points //М.: Medicine. — 2005. — P. 1192. In Russian].

21. Raj P. P., Paradise L. A. Myofascial pain syndrome and its treatment in low back pain //Seminars in pain medicine. — WB Saunders, 2004. — Т. 2. — №. 3. — P. 167-174.

22. Хабиров Ф. А., Хабиров Р. А. Мышечная боль. — 1995. — С. 205. [Khabirov F. A., Khabirov R. A. Muscle pain. — 1995. — P. 205. In Russian].

23. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника: (диагностика, лечение, профилактика): рук. для врачей //М.: МЕДпресс-информ. — 2004. — С. 271. [V. A. Epifanov, A.V. Epifanov. Osteochondrosis of the spine: (diagnosis, treatment, prevention): guide for doctors //М.: MEDpress-inform. — 2004. — P. 271. In Russian].

24. Мышцы. Анатомия. Движения. Тестирование //М.: Практическая медицина. — 2016. — С. 432. [Klaus-Peter Valerius. Muscles. Anatomy. Movements. Testing //М.: Practical medicine. — 2016. — P. 432. In Russian].

25. Lehnert M. et al. Anaerobic performance: Assessment and training //Olomouc, Czech Republic: Palacký University Olomouc. — 2012.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСКРЕЦИИ УРАТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.В. Туш¹, А.Н. Обухова¹, А.Д. Юдина¹, С.В. Ванякина¹, А.Б. Строганов², Т.В. Галицкий¹,
В.В. Малышев⁴, М.С. Умяров^{3*}, А.Д. Раков¹, В.И. Калентьев¹

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

²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород,

³ГБУЗ НО «Городская больница № 33 Ленинского района Нижнего Новгорода»,

⁴ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района Нижнего Новгорода»

GENDER SPECIFICITY OF THE URATE EXCRETION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

E.V. Tush¹, A.N. Obukhova¹, A.D. Yudina¹, S.V. Vanyakina¹, A.B. Stroganov², T.V. Galitsky¹,
V.V. Malyshev⁴, M.S. Umyarov^{3*}, A.D. Rakov¹, V.I. Kalentiev¹

¹Privolzhskiy Medical Research University, Nizhniy Novgorod, Russia,

²Privolzhskiy Regional Medical Center, Nizhniy Novgorod, Russia,

³Clinical Hospital № 33, Nizhniy Novgorod, Russia

⁴Clinical Hospital № 12, Nizhniy Novgorod, Russia

E-mail: m_umyarov@mail.ru

Аннотация

Гендерные различия как распространенности, так и состава камней описаны при мочекаменной болезни (МКБ), однако недостаточно изучены в детской и подростковой популяции. При этом к факторам риска формирования МКБ относится повышение содержания различных метаболитов в суточной моче пациентов.

Методы. Проведено исследование суточной экскреции мочевой кислоты в когорте из 279 пациентов, из них 26.9 (102/276) % мальчики, с наличием мочевого синдрома. Принимали во внимание гендерные характеристики и возраст пациентов. Медианный возраст больных составил 9.0 [6.0; 13.0] года.

Результаты. Нами выявлен факт более высокой суточной экскреции мочевой кислоты у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия были статистически значимы. Кроме того, выявлено повышение суточного содержания мочевой кислоты в моче как у мальчиков, так и у девочек по мере их взросления.

Выводы. У мальчиков наблюдается статистически значимо более высокая суточная экскреция с мочой мочевой кислоты, чем у девочек. Это может свидетельствовать о гендерной зависимости некоторых литогенных факторов риска и о необходимости повышенного внимания к профилактике нефролитиаза с периода раннего пубертата.

Ключевые слова: литогенные факторы риска, обменная нефропатия, гендерные различия.

Abstract

Objective. Gender differences (prevalence, composition of stones) have been described for urolithiasis in literature; however, these parameters are not well studied in children and adolescents. At the same time, the increase of various metabolites in daily urine is among risk factors for the formation of urolithiasis.

Material and Methods. The authors studied the daily excretion of uric acid in 279 patients, of whom 26.9% (102) were boys having the urinary syndrome. The median age of patients was 9.0 [6.0; 13.0] years. While analyzing findings, the researchers took into account patients' gender characteristics and age. **Results.** The researchers revealed higher daily excretion of uric acid in boys compared to girls at all age periods; in preschool and senior school age, the difference was statistically significant. Moreover, they found the increase in daily uric acid concentration in the urine of both boys and girls as they grow older. **Conclusions.** Boys have a statistically significantly higher daily urinary excretion of uric acid than girls. This may indicate the gender dependence of some lithogenic risk factors and the need for better attention to prevent the development of nephrolithiasis at the early puberty.

Key words: lithogenic risk factors, metabolic nephropathy, gender differences.

Ссылка для цитирования: Туш Е.В., Обухова А.Н., Юдина А.Д., Ванякина С.В., Строганов А.Б., Галицкий Т.В., Малышев В.В., Умяров М.С., Раков А.Д., Калентьев В.И. Гендерные особенности экскреции уратов у детей и подростков. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 64-69.

В течение последних 10-15 лет отмечается рост уро- и нефролитиаза у детей и подростков [1-4]. При этом значимость гиперурикурии в формировании мочекаменной болезни (МКБ) в детском возрасте оценивается противоречиво. По мнению С.Д. Сcales и соавт., в структуре МКБ

в детском и подростковом возрасте, у молодых взрослых особое значение имеет формирование оксалатно-кальциевых и кальций-фосфорных конкрементов, камни из мочевой кислоты и ее солей составляют менее 5% от всех конкрементов в детском возрасте [5]. Однако при анализе структуры уролитиаза по данным M.N. Zafar и соавт. установили, что в младенческом возрасте преобладающим компонентом камней оказался урат аммония [6]. Кроме того, имеются неоднозначные данные о вкладе гиперурикемии в формирование не только уратного, но и других типов уролитиаза. В работе V.R. Gougi выявлена статистически значимая связь между гиперурикозурией и гиперкальциурией и гипероксалурией [7]. В исследовании A. La Manna и соавт. (2001) показано, что мочевая кислота может вызывать осаждение оксалата кальция за счет снижения его растворимости и увеличения адсорбции ингибиторов кристаллов кальция [8]. В то же время, по мнению L.A. Miller и соавт., избыточное выведение мочевой кислоты с мочой редко является дополнительным фактором риска у детей с кальциевым уролитиазом [9]. Гендерные особенности уратного уролитиаза у детей и подростков также являются предметом обсуждения. По данным A. Morales-Martínez и соавт., в последние несколько лет частота мочекаменной болезни в целом выше у девочек [10]. В то же время по данным R.A. Bacallao-Méndez и соавт., гиперурикозурия чаще встречалась у пациентов мужского пола и оказывала наибольшее влияние на литогенез [11]. Половые различия при нефролитиазе с точки зрения как распространенности, так и состава камней можно объяснить различным взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [12–14].

Таким образом, уточнение гендерных особенностей экскреции мочевой кислоты в детском и подростковом возрасте является весьма важным для формирования программ метафилактики мочекаменной болезни молодых взрослых.

Цель данного исследования — изучить гендерные различия экскреции уратов у детей и подростков с мочевым синдромом.

Материалы и методы

Настоящее исследование было пилотным ретроспективным нерандомизированным одноцентровым открытым когортным.

Обследовано 378 детей и подростков с мочевым синдромом отделения нефрологии ДКГБ №1 Нижнего Новгорода в возрасте от 3 до 17 лет, медианный возраст составил 9.0 [6.0; 13.0] года, мальчиков 26.9 (102/276) %. В возрасте 3–7 лет было

146 детей, 8–12 лет — 127 детей, 13 лет и старше — 105 пациентов. Методика исследования одобрена и утверждена Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, протокол №7 от 8.05.2020. Исследование было ретроспективным и не требовало получения информированного согласия родителей и пациентов, при этом в соответствии с имеющимся законодательством были приняты меры по обеспечению анонимности исследования. Обследование и лечение детей проводилось в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями согласно нозологическому диагнозу. Из исследования были исключены пациенты с наследственно обусловленными тубулопатиями и хронической болезнью почек 3–5-й стадии.

Сбор суточной мочи проводился по назначению лечащего врача в соответствии с ГОСТом Р53079.4–2008, при этом оценивали суточный объем мочи.

Определение содержания и креатинина проводили с использованием стандартных биохимических лабораторных методов в образцах, полученных на основе 24-часовых сборов мочи.

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion, v. 16.1.17. Для количественных признаков с целью определения нормальности выборки были рассчитаны стандартизованная асимметрия (standardized skewness) и стандартизованный эксцесс (standardized kurtosis). Если рассчитанные значения этих показателей выходили за пределы диапазона $-2 \dots +2$, то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Для выборки основного анализируемого параметра — экскреции мочевой кислоты с мочой — получены значения стандартизованной асимметрии и стандартизованного эксцесса более $+2$. Таким образом, данная выборка отлична от нормальной. В дальнейшем для определения различий между группами были использованы непараметрические критерии. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения первого и третьего квартилей. Различия между двумя группами определяли с использованием *W*-критерия Вилкоксона — сравнение медиан двух выборок. Для сравнения медиан нескольких групп применяли тест Краскела–Уоллиса (критерий KW). Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием ранговой корреляции (*r*) Спирмена. Различия между качественными признаками анализировали с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Гендерные особенности экскреции мочевой кислоты у детей разного возраста представлены в таблице. Девочки в общей когорте были статистически значимо младше мальчиков, поэтому для дальнейшего анализа было произведено распределение по возрастным группам на дошкольный (3-7 лет), младший (8-12 лет) и старший школьный возраст (13-17 лет). Внутри подгрупп мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту ($p=0.24$, $p=0.07$ и $p=0.36$ соответственно).

Нами установлено, что в целом имеет место статистически значимо более высокая суточная экскреция мочевой кислоты с мочой у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия статистически значимы. Данные различия касаются не только абсолютной суточной экскреции мочевой кислоты, но и ее концентрации в

моче (различия статистически значимы в дошкольном возрасте, в младшем и старшем школьном возрасте имеют характер тенденции).

В настоящее время предлагается ориентироваться не только на концентрацию мочевой кислоты, но и на соотношение с выделяемым креатинином. Данное соотношение уменьшается по мере взросления детей, как мальчиков, так и девочек, различия статистически значимы ($p<0.0001$ и <0.0001 соответственно).

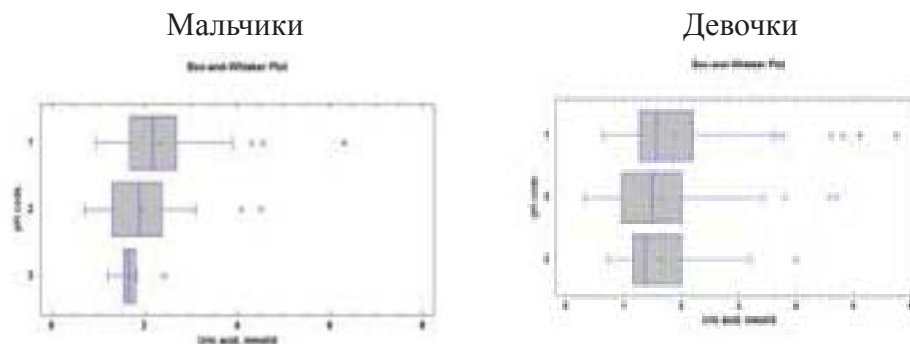
Гендерные различия значений уратно-креатининового соотношения в дошкольной и младшей школьной группе не выявлены ($p=0.98$ и 0.72 соответственно), тогда как в старшей возрастной группе уратно-креатининовое соотношение выше у девушек, различия статистически значимы, $p = 0.0077$.

Уровень pH мочи статистически значимо не различался у мальчиков и девочек во все возраст-

Таблица

Гендерные особенности экскреции мочевой кислоты у детей разного возраста

Параметр	Всего	Мальчики	Девочки	Различия между группами
Все пациенты				
Количество пациентов	378	102	276	-
Медианный возраст, годы	9.0 [6.0; 13.0]	10.0 [7.0; 14.0]	8.5 [6.0; 13.0]	$p = 0.016$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.62 [1.21; 2.20]	1.95 [1.48; 2.50]	1.50 [1.15; 2.09]	$p = 0.00001$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.67 [1.12; 2.45]	1.98 [1.31; 2.93]	1.55 [1.06; 2.31]	$p = 0.0004$
Уратно-креатининовое соотношение	0.36 [0.30; 0.47]	0.35 [0.26; 0.45]	0.37 [0.30; 0.47]	$p = 0.14$
Возраст 3-7 лет				
Количество пациентов	146	30	116	-
Медианный возраст, годы	5.0 [4.0; 6.0]	5.5 [5.0; 7.0]	5.0 [4.0; 6.0]	$p = 0.24$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.30 [1.00; 1.68]	1.58 [1.25; 2.10]	1.27 [0.95; 1.59]	$p = 0.0015$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.47 [1.01; 2.26]	1.74 [1.23; 2.70]	1.39 [0.98; 2.20]	$p = 0.04$
Уратно-креатининовое соотношение	0.46 [0.38; 0.56]	0.44 [0.40; 0.51]	0.46 [0.37; 0.57]	$p = 0.98$
Возраст 8-12 лет				
Количество пациентов	127	39	88	-
Медианный возраст, годы	10.0 [9.0; 11.0]	10.0 [9.0; 11.0]	9.5 [8.5; 11.0]	$p = 0.07$
Мочевая кислота, ммоль/сут	1.75 [1.30; 2.25]	1.86 [1.39; 2.29]	1.67 [1.27; 2.24]	$p = 0.32$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.94 [1.25; 2.56]	2.11 [1.46; 2.86]	1.74 [1.18; 2.44]	$p = 0.05$
Уратно-креатининовое соотношение	0.35 [0.31; 0.41]	0.35 [0.31; 0.44]	0.35 [0.31; 0.41]	$p = 0.73$
Возраст 13 лет и старше				
Количество пациентов	105	33	72	-
Медианный возраст, годы	15.0 [14.0; 17.0]	15.0 [14.0; 16.0]	15.0 [14.0; 17.0]	$p = 0.36$
Мочевая кислота, ммоль/сут	2.10 [1.60; 3.18]	2.5 [1.88; 3.18]	1.98 [1.40; 3.15]	$p = 0.027$
Мочевая кислота, ммоль/л	1.68 [1.18; 2.62]	1.88 [1.21; 3.46]	1.56 [1.15; 2.35]	$p = 0.076$
Уратно-креатининовое соотношение	0.28 [0.23; 0.34]	0.24 [0.22; 0.31]	0.29 [0.25; 0.35]	$p = 0.0077$



1-кислая моча, pH < 7; 2-нейтральная, pH=7; 3- щелочная, pH > 7

Рис. 1. Суточная экскреция мочевой кислоты в зависимости от pH мочи у мальчиков и девочек.

ные периоды, однако у мальчиков отмечалась тенденция к более кислой моче в старшем школьном возрасте (период пубертата) по сравнению с девочками, 6.0 [5.0; 7.0] и 7.0 [6.0; 7.0] соответственно, $p=0.07$.

Низкий pH мочи (менее 6.0) является фактором риска развития мочекаменной болезни [15]. В нашем исследовании наибольшая суточная экскреция мочевой кислоты у мальчиков отмечалась при кислой pH мочи по сравнению с нейтральной и щелочной (2.18 [1.68; 2.68], 1.88 [1.3; 2.37] и 1.64 [1.54; 1.79] соответственно, $p=0.055$). У девочек отмечалась сходная тенденция, не достигающая уровня статистической значимости ($p=0.09$) (рис. 1).

Мы также выявили статистически значимую положительную корреляцию между суточной экскрецией мочевой кислоты и возрастом пациентов обоих полов ($r=0.45$ при $p=0.0001$ для мальчиков и $r=0.43$ при $p=0.0001$ для девочек). Концентрация же мочевой кислоты в моче нарастала от дошкольного к младшему школьному возрасту, а затем практически не менялась, различия статистически незначимы (рис. 2).

Нами выявлен факт более высокой суточной экскреции мочевой кислоты с мочой у мальчиков по сравнению с девочками во всех возрастных периодах, в дошкольном и старшем школьном возрасте различия статистически значимы. Следует заметить, что существующие нормативы экскреции мочевой кислоты у детей ориентируются лишь на вес/площадь поверхности тела ребенка и не имеют половой дифференцировки [16, 17].

Дополнительно нами выявлена более высокая экскреция мочевой кислоты у мальчиков с более кислой мочой. При этом у мальчиков старшего школьного возраста отмечается тенденция к выделению более кислой мочи. Возможным объяснением могут служить особенности питания с преоб-

ладанием закисляющих продуктов, особенно мясных [18].

Кроме того, нами выявлена прямая взаимосвязь суточной экскреции мочевой кислоты и возраста как у мальчиков, так и у девочек. Это согласуется с данными S.M. Bartosh (2004), показавшего, что средние значения для дошкольников, школьников и подростков при 24-часовом сборе составляли 175 ± 78 , 270 ± 110 и 380 ± 145 мг соответственно [19].

Мы не проводили анализ суточной экскреции метаболитов в соответствии с нозологическим диагнозом, но планируем выполнить это в дальнейшем. Однако мы полагаем, что выявленные нами возрастные и гендерные особенности суточной экскреции уратов могут быть отражением этапов метаболической перестройки организма в процессе взросления в целом. В перспективе необходимы популяционные исследования и возможный пересмотр существующих нормативов по экскреции литогенных субстанций в моче. Следует отметить, что гомеостаз уратов зависит от баланса между производством и процессами секреции и реабсорбции в проксимальных канальцах почек и экскреции в кишечнике. На сегодняшний день с использованием полногеномных ассоциативных исследований выявлено более 30 распространенных генетических вариантов, влияющих на обмен мочевой кислоты, в основном переносчики уратов URAT1 (SLC22A12) и GLUT9 (SLC2A9). Генетические варианты SLC2A9 ответственны за часть дисперсии сывороточных концентраций мочевой кислоты у 5-6% у женщин и 1-2% мужчин [20]. Региональные различия в потреблении белков и других питательных веществ (в первую очередь фруктозы) с пищей также могут влиять на сывороточный уровень мочевой кислоты и ее выведение с мочой [21, 22]

К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие учета индекса массы тела и

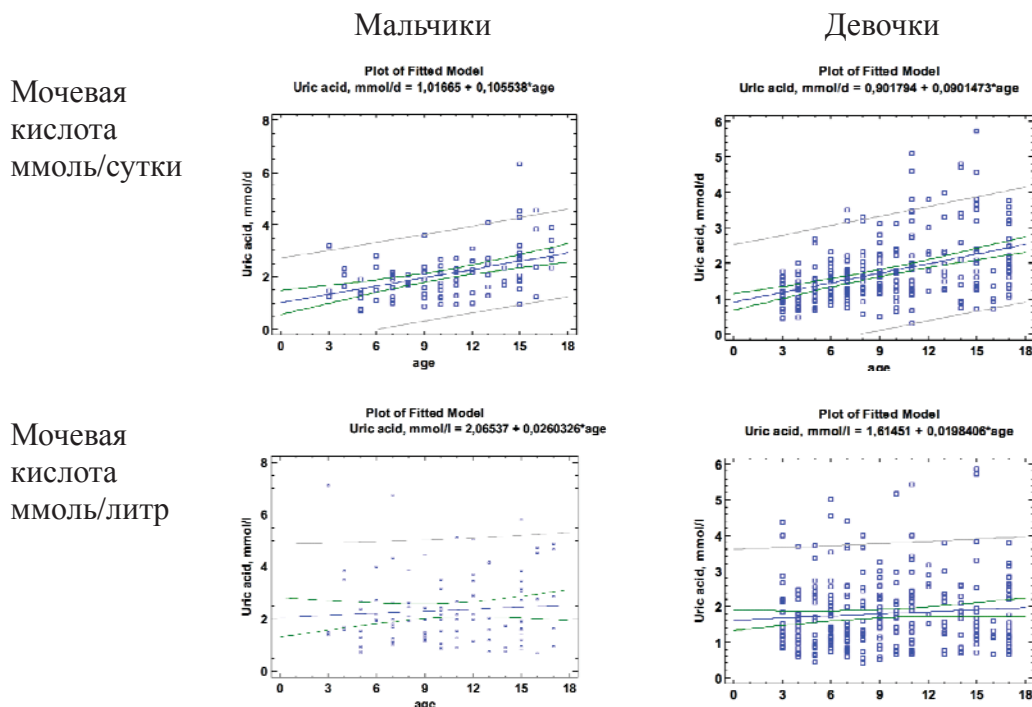


Рис. 2. Взаимосвязь суточной экскреции мочевой кислоты и возраста у мальчиков и девочек.

оценки структуры питания, которые могут оказать действие на сатурацию, pH мочи и сывороточную продукцию мочевой кислоты.

Заключение

У мальчиков наблюдается статистически значимо более высокая суточная экскреция с мочой мочевой кислоты, чем у девочек. Это может свидетельствовать о гендерной зависимости некоторых литогенных факторов риска и о необходимости повышенного внимания к профилактике нефролитиаза с периода раннего пубертата.

Литература

- Jobs K., Rakowska M., Paturej A. Urolithiasis in the pediatric population-current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment // *Journal of Mother and Child*. — 2021. — V. 22. — №. 2. — P. 201-208. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.201208.
- López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis // *Pediatric nephrology*. — 2010. — V. 25. — №. 1. — P. 49-59. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5.
- Tasian G. E. et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012 // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2016. — V. 11. — №. 3. — P. 488-496. doi: 10.2215/CJN.07610715.
- Туш Е. В. и др. Биохимические показатели мочи у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — №. 4. — С. 223-228. [Tush EV et al. Biochemical indicators of urine in children with allergic respiratory diseases // *Russian Pediatric Journal*. — 2020. — Т. 23. — №. 4. — P. 223-228. In Russian].
- Rauturier C. et al. Composition of Urinary Stones in Children: Clinical and Metabolic Determinants in a French Tertiary Care Center. — 2021. doi: 10.1007/s00431-021-04151-7.
- Zafar M. N. et al. Composition of urinary calculi in infants: a report from an endemic country // *Urolithiasis*. — 2018. — V. 46. — №. 5. — P. 445-452. doi: 10.1007/s00240-017-1010-1.
- Gouru V. R. et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis // *Urology annals*. — 2018. — V. 10. — №. 1. — P. 94. doi: 10.4103/UA.UA_98_17.
- La Manna A. et al. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — №. 1. — P. 86-90. doi: 10.1542/peds.107.1.86.
- Miller L. A., Noe H. N., Stapleton F. B. Uric acid excretion in children with urolithiasis // *The Journal of pediatrics*. — 1989. — V. 115. — №. 6. — P. 923-926. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80743-7.
- Morales-Martínez A., Melgarejo-Segura M. T., Arrabal-Polo M. A. Urinary stone epidemiology in Spain and worldwide // *Archivos Espanoles de Urologia*. — 2021. — V. 74. — №. 1. — P. 4-14.
- Madrid-Mancia C. F., Lucero-Méndez C., Smith-González M. J. Urinary Metabolic Disorders Associated with Urolithiasis in Cuban Pediatric Patients // *MEDICC review*. — 2021. — V. 23. — №. 1. — P. 44. doi: 10.37757/MR2021.V23.N1.9.
- Lieske J. C. et al. Stone composition as a function of age and sex // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. — 2014. — V. 9. — №. 12. — P. 2141-2146. doi: 10.2215/CJN.05660614.
- Miller N. L. Editorial Comment on: Age, Body Mass Index, and Gender Predict 24-Hour Urine Parameters in Recurrent Idiopathic Calcium Oxalate Stone Formers by Otto et al. (From: Otto BJ, Bozorgmehri S, Kuo J, et al. *J Endourol* 2017; 31: 1335–1341). — 2018. doi: 10.1089/end.2017.0872.
- Perinpan M. et al. Key influence of sex on urine volume and osmolality // *Biology of sex differences*. — 2016. — V. 7. — №. 1. — P. 1-8. doi: 10.1186/s13293-016-0063-0.
- Routh J. C., Graham D. A., Nelson C. P. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals // *The Journal of urology*. — 2010. — V. 184. — №. 3. — P. 1100-1105. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.018.
- Bouzidi H. et al. Primary hyperoxaluria: a review // *Nephrologie & thérapeutique*. — 2016. — V. 12. — №. 6. — P. 431-436. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005.
- Milliner D. S. et al. End points for clinical trials in primary hyperoxaluria // *Clinical Journal of the American Society*

of Nephrology. — 2020. — V. 15. — №. 7. — P. 1056-1065. doi: 10.2215/CJN.13821119.

18. Welch A. A. et al. Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk population study // *British Journal of Nutrition*. — 2008. — V. 99. — №. 6. — P. 1335-1343. doi: 10.1017/S0007114507862350.

19. Bartosh S. M. Medical management of pediatric stone disease // *Urologic Clinics*. — 2004. — V. 31. — №. 3. — P. 575-587. doi: 10.1016/j.ucl.2004.04.005.

20. Döring A. et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects // *Nature genetics*. — 2008. — V. 40. — №. 4. — P. 430-436. doi: 10.1038/ng.107.

21. Choi H. K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // *Bmj*. — 2008. — V. 336. — №. 7639. — P. 309-312. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE.

22. Vanyakina S. V. et al. Gender Characteristics of Urinary Excretion of Oxalates, Calcium and Phosphates in Children and Teenagers // *Opera Medica et Physiologica*. — 2021. — V. 8. — №. 2. — P. 35-42. doi: 10.24412/2500-2295-2021-2-35-42

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ГОЛЕНИ В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.Н. Переходов^{1,2}, Н.А. Карпун¹, А.В. Сницарь^{1*}, Д.А. Зеленин^{1,2},
М.Ю. Горбенко¹, С.И. Варфаломеев¹, А.А. Панкратов^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения, Москва,
²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

SHIN ARTERY STENTING IN THE CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

S.N. Perekhodov^{1,2}, N.A. Karpun¹, A.V. Snitsar¹, D.A. Zelenin^{1,2},
M. Yu. Gorbenko¹, S.I. Varfalomeev¹, A.A. Pankratov^{1,2}

¹V.P. Demikhov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia
²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

E-mail: snitsar@68gkb.ru

Аннотация

Цель исследования – сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов применения стентов с лекарственным покрытием и изолированной баллонной ангиопластики. **Материалы и методы.** Обобщен опыт 398 эндоваскулярных вмешательств (на 323 конечностях у 297 пациентов) по поводу критической ишемии нижних конечностей в период с 2015 по 2020 г. Проведен ретроспективный анализ с применением метода подбора по индексу соответствия (PSM). **Результаты.** В группе вмешательств с применением стентов в течение года «большие» ампутации были выполнены 10% больных, а регресса ишемии и сохранения конечности достоверно удалось добиться у 69% пациентов. Выявленная летальность составила 6% от общей численности группы. В группе больных с изолированной баллонной ангиопластикой достоверно регресса ишемии удалось добиться у 50% пациентов, «большие» ампутации выполнены в 14% случаев, показатель летальности составил 8%. **Заключение.** В группе больных с применением стентов с лекарственным покрытием наблюдалась тенденция к более высокой частоте сохранения конечностей в течение 12 мес наблюдения. Первичное применение стента с лекарственным покрытием в зонах стенотического поражения в ряде случаев может позволить избежать нежелательных диссекций, а имплантация стентов в области устьевых поражений, по-видимому, позволяет улучшить прогноз в случае необходимости повторных вмешательств. Результаты показывают, что имплантация стента может оставаться предпочтительной стратегией в особых обстоятельствах, но для формирования окончательного вывода необходимы долгосрочные рандомизированные исследования с большим количеством изучаемых групп и унифицированными методологиями.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, эндоваскулярные вмешательства, стенты с лекарственным покрытием, изолированная баллонная ангиопластика.

Abstract

Purpose. A comparative analysis of immediate and long-term results after the application of drug-coated stents and isolated balloon angioplasty. **Materials and methods.** The researchers have summarized outcomes of 398 endovascular interventions (323 limbs in 297 patients) in critical lower limb ischemia performed for the period of 2015- 2020. A retrospective analysis was done with the Propensity Score Matching (PSM). **Results.** In the group of patients who had stenting, 10% had «major» amputations within the year, while ischemia regression and limb sparing was reliably achieved in 69% of patients. The mortality rate in this group was 6%. In the group of patients who had isolated balloon angioplasty, a significant regression of ischemia was achieved in 50% of patients, «major» amputations were in 14%, mortality rate was 8%. **Conclusion.** The group of patients who were treated with drug-coated stents showed a tendency to higher limb salvage within 12 months of observation. The primary application of drug-coated stents in a stenotic lesion can help to avoid unwanted dissections, and implantation of stents into vascular embouchement lesions is thought to improve prognosis in case of repeated interventions. The obtained results have shown that stent implantation may be a preferred strategy in some specific cases, but long-term randomized trials with a large number of study groups and unified methodologies are needed to form a final conclusion.

Key words: critical lower limb ischemia, endovascular intervention, drug-coated stents, isolated balloon angioplasty.

Ссылка для цитирования: Переходов С.Н., Карпун Н.А., Сницарь А.В., Зеленин Д.А., Горбенко М.Ю., Варфаломеев С.И., Панкратов А.А. Опыт применения стентирования артерий голени в лечении критической ишемии нижних конечностей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 70-77.

На сегодняшний день в мире общее число людей с заболеваниями периферических артерий приближается к 200 млн [1]. При этом критическая ишемия нижних конечностей и связанная с этим угроза гангрены и ампутации чаще всего сопряжены у пациентов с сахарным диабетом и поражением дистального артериального русла [2]. Лечение артериальных поражений ниже щели коленного сустава, в свою очередь, представляет серьезную проблему, несмотря на развитие технологий и широкое внедрение новых приспособлений для восстановления проходимости артерий [3]. В силу анатомических особенностей, более низкой скорости кровотока и высоких темпов кальцификации артерий инфрапоплитеального сегмента остается довольно высокой частота реокклюзий и рестенозов, а конечные результаты лечения данного вида сосудистых поражений вряд ли удастся назвать оптимальными [4-7]. Представленные на сегодня мультицентровые рандомизированные исследования свидетельствуют о явном превосходстве эндоваскулярного подхода к лечению изолированных поражений артерий дистального русла в сравнении с открытыми вмешательствами, поэтому основная дискуссия разворачивается вокруг выбора метода восстановления кровотока [8-10]. В основном в работах разных авторов проводится сравнение результатов стентирования и изолированной баллонной ангиопластики артерий голени, а также сравнение эффективности применения различных модификаций приспособлений для реваскуляризации. Ряд крупных исследований свидетельствует о преимуществе использования стентов с лекарственным покрытием по сравнению с баллонной ангиопластикой и голометаллическими стентами, проявляющемся в виде снижения частоты ранних реокклюзий и рестенозов [11-15]. Однако во многих исследованиях различий в клинических исходах в виде снижения частоты ампутаций и смертности не обнаружено [11-14, 16-18]. Тем не менее метаанализ семи крупных рандомизированных исследований, в которых в общей сложности было зарегистрировано более 800 пациентов, показал, что по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой применение стентов с лекарственным покрытием приводит к существенному снижению числа рестенозов и реокклюзий, а также «больших» ампутаций в течение 12 мес наблюдения, не влияя при этом на показатели летальности [19]. Несмотря на это, на сегодняшний день общепринятой тактикой лечения поражений артерий голени является изолированная баллонная ангиопластика, а стентирование рассматривается в основном лишь как вынужденная мера спасения артерии при возникновении окклюдующих дис-

секций. Вероятно, это связано с тем, что, несмотря на наличие большого числа сравнительных исследований, высокий уровень доказательности в них по-прежнему не достигнут [20]. Также примечательно и то, что ни один коронарный стент с лекарственным покрытием не рекомендован производителем к применению в инфрапоплитеальном сегменте [21].

В данной статье обобщен опыт стентирования и баллонной ангиопластики артерий голени у больных с критической ишемией нижних конечностей, вызванной изолированным поражением артерий инфрапоплитеального сегмента, накопленный в ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ г. Москвы в период с 2015 по 2020 г.

Целью данного исследования стало проведение сравнительного анализа результатов применения стентов с лекарственным покрытием и изолированной баллонной ангиопластики, сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов выполненных вмешательств.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2020 г. в ГКБ им. В.П. Демикова г. Москвы было выполнено 398 эндоваскулярных вмешательств (на 323 конечностях у 297 пациентов) по поводу критической ишемии нижних конечностей. Проведен ретроспективный анализ результатов. Критерием включения в исследование было наличие изолированного поражения артерий голени с критической ишемией конечности 3-4-й степени по Фонтейну—Покровскому (наличие болей в покое, трофических язв, локальной ишемической гангрены). Критериями невключения в исследование были: сочетанные поражения артерий выше и ниже щели коленного сустава (рассматривались исключительно больные со значимыми стенозами — более 70%) и окклюзии терминальной порции подколенной артерии (ПоА), тибіоперонеального ствола (ТПС), переднебольшеберцовой (ПББА), заднебольшеберцовой (ЗББА), малоберцовой (МБА) артерий, а также подошвенной артерии (ПдА) и артерии тыла стопы (АТС). Также не вошли пациенты, которым применялись «открытые» или гибридные вмешательства, а также консервативное лечение.

Все пациенты, включенные в анализ, были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной тактики эндоваскулярного вмешательства. Первую группу ($n=150$) составили больные, которым выполнялась имплантация стентов, вторую группу ($n=147$) — пациенты, которым была проведена изолированная баллонная ангиопластика артерий голени (БА). Группа стентированных пациентов включала в себя тех, кому были имплантированы

Характеристика групп пациентов

Переменные	Все пациенты					Сформированные группы				
	стентирова- ние (<i>n</i> = 150)	%	ангиоплас- тика (<i>n</i> = 147)	%	<i>p</i> зн.	стентирова- ние (<i>n</i> = 50)	%	ангиоплас- тика (<i>n</i> = 50)	%	<i>p</i> зн.
Пол (м.)	115	76.7	110	74.8	0.753	39	78.0	40	80.0	0.832
Возраст, годы	68.2 ± 11.2		69.2 ± 12.2		0.157	68.7 ± 10.8		68.5 ± 10.2		0.453
Индекс массы тела, кг/м ²	24.3 ± 3		23.9 ± 3		0.401	23.5 ± 3.7		23.5 ± 3.5		0.521
Давление, мм рт.ст										
Систолическое	149 ± 26		147 ± 27		0.333	148 ± 24		148 ± 22		0.512
Диастолическое	71 ± 39		65 ± 11		0.133	70 ± 13		71 ± 11		0.541
ЧСС в минуту	76 ± 12		79 ± 14		0.125	75 ± 13		76 ± 13		0.601
ФВ, %	59.8 ± 8		61.2 ± 8.5		0.104	57.5 ± 8.2		59.4 ± 11		0.064
Исходный диагноз										
Диабетическая стопа	139	92.7	135	91.8	0.912	46	92.0	46	92.0	>0.99
Язва	118	78.7	123	83.7	0.553	46	92.0	47	94.0	0.895
Гангрена	52	34.7	48	32.7	0.621	11	22.0	10	20.0	0.871
Переменяющаяся хромота	18	12.0	16	10.9	0.826	2	4.0	2	4.0	>0.99
Боли покоя	14	9.3	16	10.9	0.814	2	4.0	3	6.0	0.912
Сопутствующие заболевания										
ГБ	86	57.3	91	61.9	0.249	34	68.0	32	64.0	0.752
СД 2-го типа	126	84.0	131	89.1	0.747	44	88.0	45	90.0	0.596
Инсулин	58	38.7	61	41.5	0.172	18	36.0	19	38.0	0.821
Пероральные сахароснижающие	52	34.7	56	38.1	0.211	16	32.0	16	32.0	>0.99
Нет лечения/диета	16	10.7	14	9.5	0.821	2	4.0	2	4.0	>0.99
Дислипидемия	22	14.7	29	19.7	0.469	8	16.0	9	18.0	0.852
Инсульт в анамнезе										
Геморрагический	4	2.7	3	2.0	0.408	0	0.0	0	0.0	
Ишемический	18	12.0	15	10.2	0.453	4	8.0	3	6.0	0.923
ХБП	57	38.0	63	42.9	0.132	14	28.0	15	30.0	0.757
Диализ	5	3.3	3	2.0	0.873	0	0.0	0	0.0	
ХСН	31	20.7	35	23.8	0.767	11	22.0	9	18.0	0.653
ФП	16	10.7	21	14.3	0.812	7	14.0	8	16.0	0.587
Курение в анамнезе	98	65.3	85	57.8	0.521	26	52.0	24	48.0	0.498
Курит в настоящее время	56	37.3	53	36.1	0.712	10	20.0	12	24.0	0.531
ИБС	74	49.3	79	53.7	0.821	15	30.0	17	34.0	0.576
После АКШ	12	8.0	9	6.1	0.793	3	6.0	2	4.0	0.891
После ЧКВ	36	24.0	33	22.4	0.679	15	30.0	9	18.0	0.156
Лабораторные данные										
Гемоглобин, г/л	131 ± 18		128 ± 19		0.251	130 ± 15		129 ± 17		0.723
Креатинин, мкмоль/л	115 ± 33		113 ± 35		0.534	115 ± 28		116 ± 26		0.764
С-реактивный белок, мг/л	27 ± 26		29 ± 25		0.673	27 ± 29		28 ± 23		0.821
Постпроцедурная терапия										
Аспирин	148	98.7	144	98.0	>0.99	50	100.0	50	100.0	>0.99
Клопидогрел	145	96.7	94	63.9	0.05	50	100.0	39	78.0	0.112

стенты с лекарственным покрытием (СЛП) и голометаллические стенты (ГМС). Кроме того, первая группа разделилась на тех, кому имплантация стента была изначально запланирована, и тех, кому имплантация стента была выполнена как способ ликвидации препятствующей кровотоку диссекции, возникшей после баллонной ангиопластики. В соответствии с целью исследования из 150 стентированных пациентов и 147 с больных с изолированной БА после подбора по индексу соответствия PSM были сформированы 50 сходных пар для сравнения (табл. 1).

Таким образом, в группы сравнения были отобраны 50 пациентов, которым выполнялась имплантация СЛП, и 50 пациентов с изолированной БА. Из сравнения исключались случаи вынужденного применения стентов из-за возникшей окклюзирующей диссекции, а сравнивались лишь результаты запланированных стентирований и изолированных БА, не осложнившихся патологической диссекцией. Кроме того, из групп сравнения исключены больные с экстремальными возрастными показателями (как в большую, так и в меньшую стороны), коморбидные пациенты, больные с обширными некротическими расстройствами, в том числе с выполненными ранее гильотинными ампутациями стоп. После расчета PSM в группах сравнения остались пациенты со схожими исходными лабораторными показателями, возрастными характеристиками, соотношением по полу, сопутствующей патологией, вредными привычками. Также не выявлено значимых различий в характере и протяженности поражения сосудов, степени ишемических расстройств.

Методика выполнения процедур

Лекарственная терапия: антиагрегантный режим включал в себя нагрузочные дозы клопидогреля 300–600 мг и ацетилсалициловой кислоты 200–300 мг за 3–12 ч до процедуры, в случае отсутствия предшествующей двойной дезагрегантной терапии. В противном случае двойная дезагрегантная терапия сохранялась в стандартной дозировке (ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрель 75 мг). После установки интродьюсера внутриартериально вводили гепарин из расчета 70–100 Ед/кг массы тела. В послеоперационном периоде продолжалась двойная антиагрегантная терапия в стандартной дозировке.

Эндоваскулярные процедуры начинались с антеградной пункции подколенной артерии в положении больного лежа на животе, или, при наличии протяженного поражения 3-й порции ПоА, выполнялась антеградная пункция общей бедренной артерии в положении больного лежа на спине с по-

следующей установкой интродьюсера 4–6 F. В отдельных случаях сосудистый доступ дополнялся ретроградной пункцией АТС или ЗББА у медиальной лодыжки с последующей установкой интродьюсера для лучевого доступа 2–4 F. В подавляющем большинстве случаев пункция артерий осуществлялась под ультразвуковым контролем.

В дальнейшем выполнялась механическая внутрисосудистая или субинтимальная реканализация пораженной артерии с помощью гидрофильных проводников 0,014 – 0,035” различных степеней жесткости. В случае неудачных попыток вывода проводника в истинный просвет артерии дистальнее пораженного участка выполнялась ретроградная реканализация просвета по принципу «рандеву». После успешной реканализации по проводнику заводился соответствующий диаметру непораженного участка артерии баллон (2–6 мм) длиной от 20 до 220 мм. Дилатация выполнялась под давлением 6–15 атм с экспозицией от 2 до 15 мин.

Стентирование артерий чаще всего выполнялось после баллонной преддилатации, реже, в случае локальных стенотических и окклюзионных поражений, как первичная процедура. В подавляющем большинстве случаев ($n=143$) нами использовались коронарные или периферические стенты с лекарственным покрытием, в оставшихся 7 случаях – голометаллические стенты. Диаметр стентов варьировал от 2 до 6 мм, длина – от 20 до 40 мм. Мы применяли как баллонорасширяемые, так и самораскрывающиеся стенты. В случаях выполнения процедур в зоне устьевых поражений применялась методика «киссинг».

При многососудистых поражениях в первую очередь предпринималась попытка восстановления проходимости ответственной артерии по ангиосомному принципу. В случае технической неудачи выполнялась попытка восстановления иной артерии, способной заполнить дистальное кровеносное русло. При удачной реканализации ответственного сосуда решение о восстановлении проходимости других пораженных артерий принималось индивидуально и зависело в основном от предполагаемой технической сложности процедуры, возможности дополнительной контрастной и лучевой нагрузки на пациента.

Выбор метода реваскуляризации – изолированная баллонная ангиопластика или стентирование – зависел от ряда факторов, и наш подход к нему менялся по мере накопления опыта и появления новых данных литературы. Так, в период 2015–2017 гг. мы считали нежелательным использование стентов в артериях голени и рассматривали БА как основную методику восстановления кровотока. Стентирование применяли в исключи-

тельных случаях как способ устранить протяженную окклюзирующую диссекцию ранее проходимого участка артерии, когда не удалось добиться восстановления просвета путем долгих экспозиций баллонного катетера. Более того, на первых этапах мы применяли голометаллические коронарные стенты и во всех случаях получили ранние реокклюзии стентированных участков в сроки от 3 до 12 нед. Наше отношение к применению стентирования стало меняться после того, как в подобных вынужденных ситуациях мы стали применять стенты с лекарственным покрытием, в большинстве случаев получили хорошие ближайшие и отдаленные результаты, а в случаях повторного обращения пациентов обратили внимание, что у большинства из них, даже несмотря на реокклюзию выше- и нижележащих отделов, проходимость стента сохранялась. Множество подобных наблюдений, а также появление метаанализа исследований, свидетельствующего о как минимум допустимости стентирования в качестве первичной методики, позволили нам расширить показания к имплантации стентов с лекарственным покрытием. Таким образом, с 2018 г., помимо ликвидации окклюзирующих диссекций, в ряду показаний к имплантации стента нами рассматривались: ликвидация стенотического поражения в зоне предполагаемой реконструкции (как мера профилактики окклюзирующей диссекции и ухудшения исходной ангиографической картины); лечение локальных стенотических и окклюзионных поражений; лечение устьевых поражений (для облегчения последующего доступа проводника при выполнении повторных реканализаций).

Оценка полученных результатов производилась на основании инструментальных и клинических данных, на основании данных амбулаторных обследований, объективных осмотров и опросов пациентов на амбулаторных приемах и по телефону, изучения последующей медицинской документации в системе ЕМИАС.

В качестве первичного метода лучевой диагностики использовалась прямая ангиография ($n=200$) или КТ-ангиография ($n=97$). Оценка ближайших результатов осуществлялась на основании ангиографической картины, полученной до и во время процедуры, и данных ультразвуковой диагностики. Инструментальными критериями положительного результата в ближайшем периоде считалось восстановление проходимости одной или нескольких артерий с улучшением перфузии контрастного вещества в дистальных отделах конечности и приростом плече-лодыжечного индекса на основании данных ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). В отдаленном периоде ре-

зультаты оценивались на основании данных ультразвукового ангиосканирования, выполненного в сроки 6 и 12 мес после вмешательства или в иные сроки при самостоятельном обращении пациентов. В случаях, когда в сроки до 12 мес выполнялись повторные вмешательства, инструментальная оценка производилась также на основании ангиографических данных. Инструментальная оценка результатов повторных вмешательств производилась по тем же критериям.

Критерием положительного результата на основании оценки клинических данных мы считали положительную динамику течения ишемических расстройств (регресс на 1 пункт и более по шкале WIFI), клинический исход в виде отсутствия «большой» ампутации оперированной конечности.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS (версия 20.0, SPSS Inc.). Все данные выражены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения непрерывных переменных использовались непарный t -критерий Стьюдента и ранговый критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера для сравнения категориальных переменных. Для корректировки потенциальных несоответствий был применен метод подбора по индексу соответствия (PSM) с использованием модели логистической регрессии. Были учтены основные переменные, которые могли оказать влияние на результаты лечения: возраст, пол, факторы сердечно-сосудистого риска (гипертония, диабет, дислипидемия, курение), локализация и характер поражения артерий. Оценка склонности была проведена с использованием С-статистики для модели логистической регрессии. Значение С-статистики составило 0.7. Сопоставление было выполнено с использованием протокола сопоставления 1:1 без замены, с шириной поддержки, равной 0.02 от стандартного отклонения логита оценки склонности. Значение $p < 0.05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В группе стентированных пациентов технически успешной реваскуляризации удалось добиться во всех случаях, в группе с изолированной БА — в 49 случаях из 50 (табл. 2). В течение текущей госпитализации положительная динамика, выражавшаяся уменьшением или купированием ишемических болей, потеплением конечности, положительной динамикой течения раневого процесса, отмечена в 48 случаях в первой и в 47 случаях во второй группе. Одному пациенту в группе стентированных боль-

Таблица 2

Результаты лечения пациентов в различные сроки наблюдения

	Исход госпитализации				
	Стентирование	%	Ангиопластика	%	<i>p</i> зн.
Количество отслеженных пациентов	50	100.0	50	100.0	
Летальность	0	0.0	0	0.0	
Ампутации	1	2.0	2	4.0	0.672
Заживление раны	48	96.0	47	94.0	0.861
Контроль через 6 мес					
	Стентирование	%	Ангиопластика	%	<i>p</i> зн.
Количество отслеженных пациентов	47	94.0	46	92.0	0.843
Летальность	3	6.0	2	4.0	>0.99
Ампутации	2	4.0	3	6.0	>0.99
Повторные реваскуляризации	9	19.1	8	17.0	0.276
Успех повторных вмешательств	8	17.0	4	8.7	0.221
Заживление раны	8	88.9	4	50.0	0.631
Контроль через 12 мес					
	Стентирование	%	Ангиопластика	%	<i>p</i> зн.
Количество отслеженных пациентов	33	66.0	36	72.0	0.561
Летальность	3	6.0	4	8.0	0.781
Ампутации	5	10.0	7	14.0	0.633
Повторные реваскуляризации	13	39.4	14	38.9	0.893
Успех повторных вмешательств	11	84.6	8	57.1	0.717
Заживление раны	9	69.2	7	50.0	0.791

ных и двум больным после ангиопластики в течение первичной госпитализации были выполнены ампутации конечностей. Результаты лечения пациентов в обеих группах сравнения представлены в табл. 2.

В период 6 мес после реваскуляризации в первой группе (СЛП) отслежено 47 пациентов, из них в сроки от 3 до 6 мес 10 обратились за медицинской помощью повторно в связи с признаками рецидива ишемических явлений. Из этого числа у 9 пациентов предприняты попытки повторной реваскуляризации, 8 из которых оказались технически и клинически успешными. 1 пациенту в связи с рецидивом ишемических расстройств была выполнена «большая» ампутация конечности, 3 больных умерли, у остальных 34 отслеженных пациентов сохранялся клинический эффект от первично выполненной процедуры.

Во второй группе (БА) в 6-месячный срок отслежено 46 пациентов, из них с сроки от 1 до 6 мес было зафиксировано 10 повторных обращений. Из них у 8 пациентов предприняты попытки повторной реваскуляризации, из которых в 4 случаях до-

стигнут положительный эффект. Еще 1 пациенту в связи с рецидивом ишемических расстройств была произведена «большая» ампутация конечности, 2 больных умерли, у 33 пациентов сохранялся положительный эффект от первично выполненного вмешательства.

В срок 12 мес после выполненного вмешательства в группе стентированных пациентов отслежено 33 больных, из них за период наблюдения самостоятельно обратились за медицинской помощью 13 пациентов, всем им выполнялись попытки повторной реваскуляризации, при этом 11 из них увенчались успехом. Еще 3 пациентам в связи с рецидивом ишемических расстройств была произведена «большая» ампутация конечности, дополнительной летальности среди отслеженных пациентов не выявлено. Таким образом, в группе вмешательств с применением стентов в течение года «большие» ампутации были выполнены 10% больных, а регресса ишемии и сохранения конечности достоверно удалось добиться у 69% пациентов. Выявленная летальность составила 6% от общей численности группы.

В группе больных с изолированной баллонной ангиопластикой в период до 12 мес отслежено 36 пациентов, из них с сроки от 6 до 12 мес 15 больных обратились повторно. Из этого числа 14 пациентам выполнены попытки повторной реваскуляризации, из которых технический успех был достигнут в лишь 8 случаях. Еще 4 пациентам в связи с рецидивом ишемических расстройств была произведена «большая» ампутация конечности, всего из отслеженных больных второй группы умерли 4 пациента, что составило 8% от общего числа. Таким образом, достоверно регресса ишемии удалось добиться у 50% пациентов второй группы, ампутации выполнены в 14% случаев.

Обсуждение

В обеих группах пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнялись как стентирования, так и изолированные баллонные ангиопластики, были относительно низкими показатели летальности, процедурных осложнений и высокий показатель успешных вмешательств. Это подтверждает тезис, что эндоваскулярные вмешательства при лечении инфрапопliteальных поражений на сегодняшний день можно рассматривать как метод выбора за счет достаточно высокой эффективности и безопасности.

Наши данные не продемонстрировали достоверных различий в сравниваемых группах в частоте технических успехов и неудач во время первичных вмешательств, хотя такое сравнение является не вполне корректным, поскольку стентирование применялось чаще всего уже после удачно выполненной реканализации и баллонной пластики.

Оценка как инструментальных, так и клинических критериев не показала существенных различий в сроках сохранения проходимости артерий и клинических исходах после первичного вмешательства в группах стентирования и изолированной БА. Таким образом, наши первичные ожидания, что в группе стентированных пациентов будет выше показатель проходимости артерий после первичных операций за счет лечения пациентов с локальными окклюзионными и стенотическими поражениями, не оправдались. Анализ PSM не показал статистически значимого различия в обеих группах. Возможно, это связано с тем, что в исследование было включено достаточно небольшое число пациентов с локальными окклюзионно-стенотическими поражениями. Тем не менее применение стентов, как по нашим данным, так и по данным литературы, как минимум не ухудшает прогноз течения заболевания, а потому может быть оправдано, особенно в случаях лечения ло-

кальных неокклюзирующих поражений, как мера профилактики окклюзирующих диссекций.

Среди больных, которым выполнялось повторное вмешательство, в группе стентированных пациентов относительно выше был показатель успешных реваскуляризаций и сохранения конечностей. Мы связываем это с тем, что применение стентов с лекарственным покрытием при лечении приустьевых поражений артерий голени в большинстве случаев позволило сохранить проходимость артерии в зоне стента и тем самым облегчить последующий доступ для проводника во время повторного вмешательства. В конечном итоге за счет большего числа успешных вмешательств в группе стентированных пациентов вырос показатель сохранения конечностей по сравнению с группой изолированной БА.

Заключение

В группе больных, которым были выполнены вмешательства с применением стентов с лекарственным покрытием, наблюдалась тенденция к более высокой частоте сохранения конечностей в течение 12 мес наблюдения. Относительно небольшое число наблюдений, отсутствие рандомизации и ретроспективный характер исследования, отсутствие унификации в использовании различных расходных материалов по-прежнему не позволяют сделать окончательный вывод о предпочтительном применении стентов вместо изолированной ангиопластики, тем более что общее число ранних реокклюзий в обеих группах практически не различалось. На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что стент незаменим в вынужденной ситуации, когда в результате неудачной баллонной ангиопластики уже произошла окклюзирующая диссекция артерий. Наш опыт позволяет сделать предположение, что запланированная имплантация стента имеет приемлемую безопасность и эффективность в течение 1 года по сравнению с изолированной БА. Первичное применение стента с лекарственным покрытием в зонах стенотического поражения в ряде случаев может позволить избежать нежелательных диссекций, а имплантация стентов в области устьевых поражений, по-видимому, позволяет улучшить прогноз в случае необходимости повторных вмешательств. Результаты показывают, что имплантация стента может оставаться предпочтительной стратегией в особых обстоятельствах, но для формирования окончательного вывода необходимы долгосрочные рандомизированные исследования с большим количеством изучаемых групп и унифицированными методологиями.

Литература

1. Shu J., Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts // *Atherosclerosis*. — 2018. — V. 275. — P. 379-381. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.12.130> PMID: 275379-81
2. Novo S., Coppola G., Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history // *Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders*. — 2004. — V. 4. — №. 3. — P. 219-225. <https://doi.org/10.2174/1568006043335989>
3. Iida O. et al. 3-Year outcomes of the OLIVE registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia: a prospective, multi-center, three-year follow-up study on endovascular treatment for infra-inguinal vessel in patients with critical limb ischemia // *Cardiovascular Interventions*. — 2015. — V. 8. — №. 11. — P. 1493-1502. <https://doi.org/10.1016/j.ccin.2015.07.005> PMID: 26404203
4. Gray B. H. et al. SCAI expert consensus statement for infrapopliteal arterial intervention appropriate use // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. — 2014. — V. 84. — №. 4. — P. 539-545. 14 <https://doi.org/10.1002/ccd.25395>
5. Kokkinidis D. G., Armstrong E. J. Current developments in endovascular therapy of peripheral vascular disease // *Journal of thoracic disease*. — 2020. — V. 12. — №. 4. — P. 1681. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.12.130>
6. Schmidt A. et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. — 2010. — V. 76. — №. 7. — P. 1047-1054. <https://doi.org/10.1002/ccd.22658>
7. Вольинский Ю. Д., Дибиров А. А., Горбенко М. Ю. и др. Комплексное лечение тяжелых гнойно-некротических поражений нижних конечностей с применением эндоваскулярных технологий // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. — 2013. — №. 35 [Volynsky Yu. D., Dibirov A. A., Gorbenko M. Yu. et al. Complex treatment of severe purulent-necrotic lesions of the lower extremities using endovascular technologies // *International Journal of Interventional Cardioangiography*. — 2013. — №. 35 In Russian].
8. Lyden S. P., Smouse H. B. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease // *Journal of endovascular therapy*. — 2009. — V. 16. — №. 2 suppl. — P. 5-18. <https://doi.org/10.1583/08-2659.1> PMID: 19624072
9. Bradbury A. W. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — V. 366. — №. 9501. — P. 1925-1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5) PMID: 16325694
10. Conte M. S., Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, Namini H, Hamdan AD, Roddy SP, Belkin M, Berclai SA, DeMasi RJ, Samson RH, Berman SS // *Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery*. *J Vasc Surg*. — 2006. — T. 43. — C. 742-751. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.058> PMID: 16616230
11. Bosiers M. et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease // *Journal of vascular surgery*. — 2012. — V. 55. — №. 2. — P. 390-398. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.099>
12. Spreen M. I. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia (PADI) trial // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. — 2016. — V. 9. — №. 2. — P. e002376. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002376>
13. Scheinert D. et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — V. 60. — №. 22. — P. 2290-2295. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.12.130>
14. Scheinert D. et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — V. 60. — №. 22. — P. 2290-2295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.989>
15. Siablis D. et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial // *JACC: Cardiovascular Interventions*. — 2014. — V. 7. — №. 9. — P. 1048-1056. <https://doi.org/10.1016/j.ccin.2014.04.015>
16. Spiliopoulos S. et al. Long-term clinical outcomes of infrapopliteal drug-eluting stent placement for critical limb ischemia in diabetic patients // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 2015. — V. 26. — №. 10. — P. 1423-1430. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.06.034>
17. Fusaro M. et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials // *JACC: Cardiovascular Interventions*. — 2013. — V. 6. — №. 12. — P. 1284-1293. <https://doi.org/10.1016/j.ccin.2013.08.007>
18. Rastan A. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — V. 60. — №. 7. — P. 587-591. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.035>
19. Varcoe R. L. et al. The use of drug-eluting stents in infrapopliteal arteries: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials // *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. — 2019. — V. 38. — №. 2. — P. 121-135. <http://DOI: 10.23736/s0392-9590.19.04049-5>
20. Hsu C. C. T. et al. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb threatening ischaemia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2018. — №. 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009195.pub2> PMID: 30536919
21. Kokkinidis D. G., Armstrong E. J. Current developments in endovascular therapy of peripheral vascular disease // *Journal of thoracic disease*. — 2020. — V. 12. — №. 4. — P. 1681. doi: 10.21037/jtd.2019.12.130

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СОСУДИСТЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ

В.В. Бояринцев¹, Н.В. Закарян², Д.С. Белков², А.С. Панков², А.Г. Давтян²,
Е.Б. Молохоев², Е.В. Баринов^{2*}, В.С. Фоменко²

¹Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва,

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

MODERN OPTIONS OF EMERGENCY AND URGENT INTERVENTIONAL THERAPIES FOR VASCULAR POST-TRAUMATIC INJURIES

V.V. Boyarintsev¹, N.V. Zakaryan², D.S. Belkov², A.S. Pankov², A.G. Davtyan²,
E.B. Molokhoev², E.V. Barinov^{2*}, V.S. Fomenko²

¹Main Medical Department of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital №1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: narekz@yahoo.com

Аннотация

Травма является одной из ведущих причин смертности. Существует необходимость в эффективном и действенном оказании медицинской помощи, которая может улучшить показатели выживаемости и максимально уменьшить количество осложнений у больных с данной патологией. С момента разработки и внедрения ангиографии и эндоваскулярных методов лечения интервенционная радиология играет важную роль в ведении пациентов с травмами. Использование транскатетерной эмболизации при лечении жизнеугрожающих посттравматических кровотечений значительно повысило эффективность хирургического пособия у этих больных. В связи с расширением сферы применения рентгенохирургических вмешательств, включающих в себя эмболизацию у нестабильных пациентов с повреждениями органов, а также эндоваскулярную коррекцию повреждений крупных артерий, интервенционные хирурги должны быть максимально готовыми к оказанию эффективного и безопасного оперативного пособия.

Ключевые слова: травма, интервенционная радиология, транскатетерная эмболизация, стент-графт.

Abstract

Trauma is one of the leading causes of death. Currently, there is a need for effective and efficient medical care that can improve survival rates and minimize the number of complications in patients with the discussed pathology. Since the development and introduction of angiography and endovascular curative techniques, interventional radiology has played an important role in the management of patients with injuries. Transcatheter embolization for treating life-threatening post-traumatic bleedings has significantly improved the effectiveness of surgical support in such patients. Due to the expansion of interventional therapies, including embolization in unstable patients with organ injuries and endovascular correction of damaged large arteries, interventional surgeons should be as ready as possible to provide an effective and safe surgical aid.

Key words: trauma, interventional radiology, transcatheter embolization, stent graft.

Ссылка для цитирования: Бояринцев В.В., Закарян Н.В., Белков Д.С., Панков А.С., Давтян А.Г., Молохоев Е.Б., Баринов Е.В., Фоменко В.С. Современные возможности экстренной и неотложной рентггенэндоваскулярной хирургии при сосудистых посттравматических повреждениях. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 78-88.

Травма является третьей по частоте причиной смертности среди людей всех возрастов и остается главной причиной летальных исходов в возрастной группе от 1 года до 44 лет, ежегодно вызывая 193 000 смертей только в США. Первое описание использования транскатетерной эмболизации вет-

вей внутренней подвздошной артерии для остановки кровотечения, вызванного переломами костей таза, было опубликовано в 1972 г. [1]. С тех пор сфера применения эндоваскулярной хирургии при лечении травм расширилась с диагностических вмешательств до вспомогательного, а у ряда пациен-

тов — до основного метода лечения. Учитывая прогресс в области эндоваскулярных технологий, данное направление играет все большую роль при коррекции посттравматических кровотечений. Не менее важно, что лечение пациентов с травмами требует эффективного использования ресурсов, а также сотрудничества и взаимодействия внутри междисциплинарной команды специалистов. Пациенты должны быть быстро и точно обследованы для определения причины их травм и выбора приоритетного лечения. Ангиография обеспечивает быструю визуализацию, точную диагностику, ранний анализ и потенциально сокращает время от диагностики до вмешательства.

Ангиография

Показаниями к экстренной ангиографии у пациента с травмой являются клинические признаки кровопотери, а также находки на компьютерной томографии (КТ), свидетельствующие о продолжающемся кровотечении или повреждении сосудов. Пациентам с подозрением на травму сосудов проводится диагностическая ангиография. Данное исследование может быть выполнено как процедура скрининга, так и для принятия решения о хирургическом или эндоваскулярном методе лечения. Исследование проводится следующим образом:

- сначала выполняется неселективная обзорная ангиография, например, аортография грудного или брюшного отделов аорты. Данное исследование может выявить кровотечение на большом поле визуализации и помогает в планировании дальнейшей тактики;
- селективная ангиография проводится для визуализации дистальных сегментов, что позволяет более качественно оценить сосудистое русло в области травмы для максимально эффективного лечения;
- ангиография должна быть выполнена как можно быстрее для немедленной диагностики кровотечения и последующих эндоваскулярных вмешательств в области сосудистого повреждения.

Эндоваскулярные методы лечения

При острой травме используются следующие интервенционные методы лечения:

- **Баллонная окклюзия** — выполняется при выраженном кровотечении, раздувание баллонного катетера проксимальнее зоны артериального повреждения останавливает или уменьшает кровотечение, что позволяет стабилизировать состояние пациента до проведения основного этапа хирургического или эндоваскулярного лечения;
- **Транскатетерная эмболизация** — это преднамеренная окклюзия сосуда для остановки кро-

вотока путем введения эмболизирующих агентов непосредственно в артерию через ангиографический катетер. Транскатетерная эмболизация может остановить артериальное кровотечение, улучшая таким образом нестабильную гемодинамику; после эмболизации необходимость в открытом хирургическом вмешательстве часто исчезает. Первичной целью эмболизации является остановка кровотечения в зоне травмы сосуда. Вторичная цель состоит в предотвращении нецелевой эмболизации, т.е. попадания эмболического материала в ткани, не связанные с зоной кровотечения, в результате предотвращаются дисфункция органа и связанные с этим последствия. Для проведения быстрой, эффективной и безопасной транскатетерной эмболизации необходимы специальные навыки, а также знание анатомии артериального русла, видов коллатерального кровотока, свойств эмболизирующих агентов и возможных осложнений. Так, использование микрокатетеров помогает выполнить селективную катетеризацию практически всех сегментов различных артериальных бассейнов. Эмболизирующие агенты различаются по структуре и ожидаемому уровню артериальной окклюзии. Выбор эмболизата зависит от локализации и характера травмы, желания сохранить коллатеральный кровоток и предпочтений оператора. Микроэмболы и спирали являются одними из наиболее часто используемых агентов при эндоваскулярной коррекции травм. Транскатетерная эмболизация активного кровотечения или повреждения сосудов часто считается предпочтительной по сравнению с хирургическим лечением. Транскатетерная эмболизация является основой современной интервенционной терапии при травме.

• **Стенты и стент-графты** — данные устройства обеспечивают возможность спасения поврежденных артерий с сохранением внутрипросветного кровотока, что значительно расширяет возможности транскатетерного лечения. Стент-графты применяются для лечения повреждений крупных сосудов, успешно используются для лечения разрывов, перфораций и посттравматических аневризм артерий, что позволяет избежать сложных открытых сосудистых операций. Непокрытые стенты успешно используются при лечении различных диссекций сосудистой стенки без признаков экстравазального кровотечения.

Повреждения висцеральных органов

Селезенка и печень — наиболее часто травмируемые органы брюшной полости, причем обычно повреждения возникают в результате тупой или проникающей травмы. Реже поражаются почка, бры-

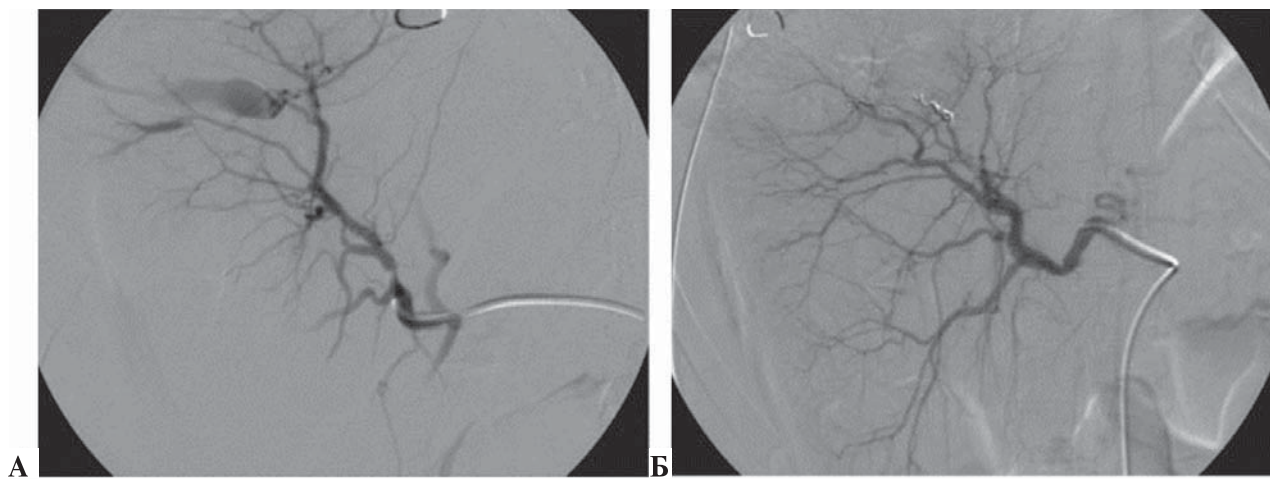


Рис. 1. На ангиографии визуализируется экстравазация контрастного вещества в правой доле печени (А), успешно скорректированная транскатетерной эмболизацией с использованием спиралей. Спирали установлены суперселективно в кровоточащий сосуд с сохранением остальных ветвей (Б).

жейка, надпочечник, тонкая кишка или поджелудочная железа [2]. В прошлом открытое хирургическое вмешательство было единственным средством борьбы с кровотечениями в висцеральных органах. Тем не менее транскатетерная эмболизация быстро заняла значимую нишу при лечении этих травм, особенно при необходимости сохранить тот или иной орган (рис. 1).

Визуализация играет важнейшую роль в оценке посттравматических сосудистых повреждений. КТ является «золотым стандартом» среди исследований, с чувствительностью, приближающейся к 100%. Артериальная экстравазация определяется как наличие области сниженного высококонтрастного сигнала, не соответствующего нормальной сосудистой структуре; экстравазация бывает ограниченной, как в случае образования псевдоаневризм, либо свободной (например, в брюшной полости). КТ-ангиография может также использоваться для оценки целостности крупных сосудов с качественной диагностикой различных артериальных повреждений, таких как окклюзии, расслоения, тромбозы, разрывы, перфорации и т.д.

Селезенка

Пациенты с признаками травмы селезенки и нестабильной гемодинамикой обычно подвергаются экстренной операции. В случае стабильной гемодинамики показано консервативное лечение с динамическим наблюдением либо транскатетерная эмболизация поврежденного сосудистого сегмента. Отношение к выполнению прямой ангиографии у данных больных со временем изменилось. В ранних работах было рекомендовано выполнение обязательной ангиографии для всех пациентов с визуальными признаками повреждения селезенки, которые не подвергались немедленной

открытой операции [3, 4]. Тем не менее оказалось, что у многих больных при ангиографии отсутствовало повреждение артерий и выполнения эмболизации не требовалось. В настоящее время клинические симптомы и параметры КТ успешно используются для разделения пациентов на тех, кому требуется ангиография, и тех, кого можно наблюдать. Данная тактика позволяет избежать ангиографии у большинства (74%) больных [5]. В настоящее время КТ является исследованием выбора для постановки диагноза и оценки степени повреждения селезенки. Показанием для выполнения ангиографии служит наличие активной экстравазации или образования псевдоаневризмы по данным КТ [6, 7]. Обнаружение контрастного пропитывания на КТ (т.н. «contrast blush») является признаком экстравазации и напрямую коррелирует с низкой эффективностью консервативного лечения [8, 9]. Стабильные пациенты с повреждениями селезенки и отсутствием экстравазации нуждаются в выжидательной тактике. Большинство из них выздоравливают без осложнений, хотя у некоторых возможно развитие отсроченных кровотечений, требующих оперативного лечения.

Для остановки кровотечения в селезенке используется два основных вида транскатетерной эмболизации – проксимальный и дистальный. Проксимальная спиральная эмболизация выполняется дистальнее дорсальной панкреатической артерии и проксимальнее большой панкреатической артерии, что способствует хорошему гемостазу с сохранением коллатерального кровотока в селезенке. Размер спиралей должен быть чуть больше диаметра сосуда для предотвращения дистальной эмболизации или выхода витков спирали в чревный ствол. Дистальная эмболизация обычно выполняется с использованием гелфоама (желатиновой губки) или микроэмболов, мигрирующих по току

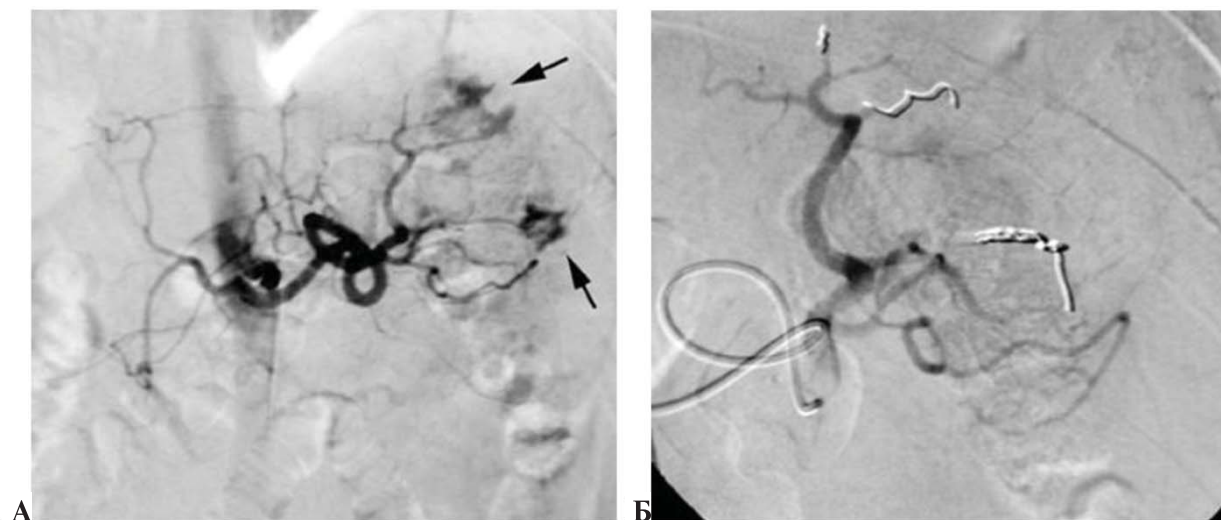


Рис. 2. При ангиографии чревного ствола визуализируется 3 очага экстравазального кровотечения в селезенке (А), после суперселективной эмболизации микроспиралями признаки экстравазации отсутствуют (Б).

крови. Для выполнения суперселективной эмболизации поврежденной артерии с использованием микрокатетера, а также комбинации микроэмболов и микроспиралей требуется много времени и значительный опыт хирурга (рис. 2).

В некоторых случаях необходима комбинация проксимальной и дистальной эндоваскулярной эмболизации. Данные КТ демонстрируют более высокую частоту и больший размер инфарктов селезенки после дистальной эмболизации по сравнению с проксимальной [10-12]. Таким образом, проксимальная транскатетерная эмболизация рекомендуется для сохранения органа, а дистальная эмболизация остается в качестве резерва, на случай рефрактерной гемодинамической нестабильности, либо при экстрапаренхимальном кровотечении.

Печень

Травма печени может привести к повреждению печеночных артерий, ветвей воротной вены или печеночных вен. Считается, что смертность от хи-

рургического вмешательства при тупой травме печени составляет 30-35% [13]. Таким образом, консервативное лечение является предпочтительным для стабильных пациентов. Проведение КТ необходимо для выявления пациентов, которым нужно выполнить прямую ангиографию. По оценкам разных авторов, от 50 до 80% больных с тупой травмой печени можно вести консервативно, с дополнительным эндоваскулярным лечением при необходимости; у 98.5% таких пациентов можно избежать открытой операции [14, 15]. Двойное кровоснабжение печени расширяет возможности транскатетерной эмболизации без риска ишемических осложнений, при условии наличия антеградного кровотока по воротной вене. В случаях необходимости сохранения неповрежденной ткани печени выполняют суперселективную эмболизацию (рис. 3). Неселективная эмболизация всей доли или сегмента печени может быть выполнена с использованием желатиновой губки или микроэмболов. Этот метод предпочтителен для лечения нескольких участков травмы одновременно, а также при

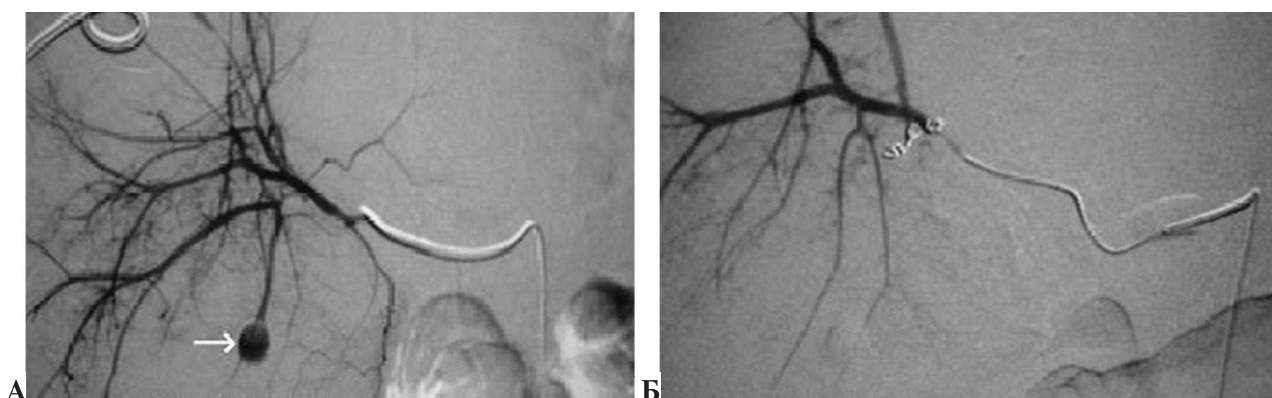


Рис. 3. На ангиограмме визуализируется посттравматическая псевдоаневризма печеночной артерии (показана стрелкой) (А); после селективной эмболизации микроспиралями псевдоаневризма печеночной артерии изолирована от кровотока (Б).

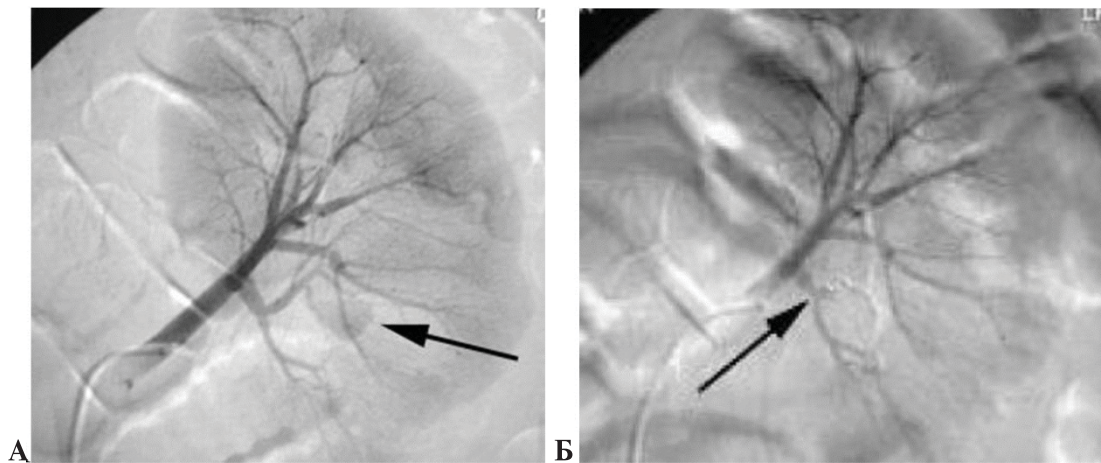


Рис. 4. На ангиограмме левой почечной артерии визуализируется псевдоаневризма нижней сегментарной ветви (А); после эмболизации несколькими спиралями псевдоаневризма полностью изолирована от кровотока (Б).

необходимости быстрой остановки кровотечения, так как суперселективная катетеризация занимает больше времени.

Почки

В последних рекомендательных документах по лечению травмы мочеполовой системы наблюдается значительный прогресс относительно оценки и современного лечения травм почек [16]. Как и при травмах печени и селезенки, показания к ангиографии со временем изменялись на основании данных КТ. Как правило, пациенты с тяжелыми травмами почек и нестабильной динамикой подвергаются открытым операциям, однако в настоящее время у таких больных все чаще выполняется ангиография с возможной транскатетерной эмболизацией, даже в условиях гипотонии [17]. Эмболизацию следует проводить как можно более избирательно, чтобы сохранить максимальный объем неповрежденной почечной паренхимы. У ряда пациентов функция почек при суперселективной эмболизации сохраняется лучше, чем при открытых операциях [18]. В ходе эндоваскулярных вмешательств используют как желатиновую губку для временной и более органосберегающей эмболизации, так и спирали для постоянной эмболизации (рис. 4).

По мере накопления опыта роль интервенционного лечения травм сосудов почки увеличилась, включая использование стент-графтов для устранения повреждений крупных сосудов. Успех при транскатетерной эмболизации повреждений ветвей почечных артерий достигается у 84-100% пациентов [18].

Аорта

Травма аорты является очень опасным состоянием, так как может привести к разрыву или по-

вреждению аорты, и сопровождается высокой смертностью. Большинство пациентов умирают на догоспитальном этапе. Общая выживаемость у госпитализированных пациентов составляет 70%, при этом при задержке лечения летальность растет [19]. Травмой также могут быть вызваны менее грозные осложнения, такие как расслоение и диссекция аорты и ее ветвей. Лечение направлено на восстановление целостности сосуда и зависит от характера травмы и наличия риска острой ишемии органов вследствие нарушения их кровоснабжения. При травме в первую очередь необходимо исключить острое повреждение аорты. КТ с контрастированием доказала свою эффективность в диагностике повреждения аорты и ее ветвей [20, 21]. КТ без контрастирования при данной патологии имеет отрицательную прогностическую ценность [22]. В прошлом всем пациентам с аномальной КТ грудной клетки выполняли прямую ангио/аортографию. Ангиография считалась «золотым стандартом» для диагностики острых травм аорты, однако в настоящее время КТ-ангиография демонстрирует чувствительность, специфичность и точность, сходную с прямой ангиографией, что сделало ее методом выбора в диагностике травм аорты [19, 22]. Острое травматическое повреждение аорты чаще всего происходит вследствие автомобильных аварий, падений с высоты и травм в результате сдавления [19]. Большинство травм связаны с частичным или полным повреждением стенки аорты. У пациентов, которых успевают госпитализировать, 90% повреждений приходится на перешеек аорты, 8% — на восходящую аорту выше аортального клапана и 2% — на нисходящую аорту на уровне диафрагмы [22].

Ангиография должна выполняться в двух различных проекциях для полной визуализации дуги аорты и ее ветвей — обычно это левая косая и пе-

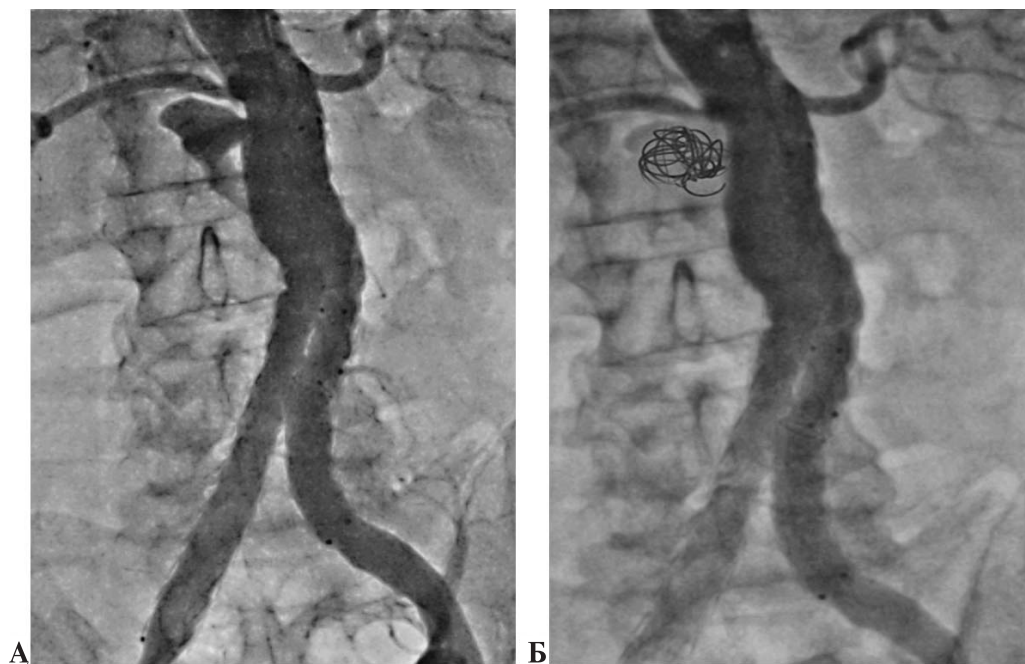


Рис. 5. Посттравматическая псевдоаневризма в брюшной аорте, состояние после эндопротезирования стент-графтом (А): после транскатетерной эмболизации спиральями изолирована от кровотока (Б).

реднезадняя проекции. Дополнительные проекции, такие как правая косая и боковая, используют при необходимости для уточнения диагноза. Прямая ангиография позволяет выявить различные дефекты целостности стенки аорты, диссекции интимы, а также истинные и ложные аневризмы аорты (рис. 5). Проксимальные участки крупных ветвей аорты должны быть тщательно оценены на предмет сочетанных повреждений. Исторически лечение острых травм аорты традиционно было хи-

рургическим. С развитием эндоваскулярных методов лечения сегодня методом выбора является эндопротезирование аорты стент-графтами при подходящей анатомии, позволяющей изолировать поврежденный сегмент аорты с сохранением ее магистральных ветвей (рис. 6). При экстренном эндоваскулярном лечении острой травмы аорты летальность, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 29%, что в 2 раза ниже летальности при открытой хирургии [23].

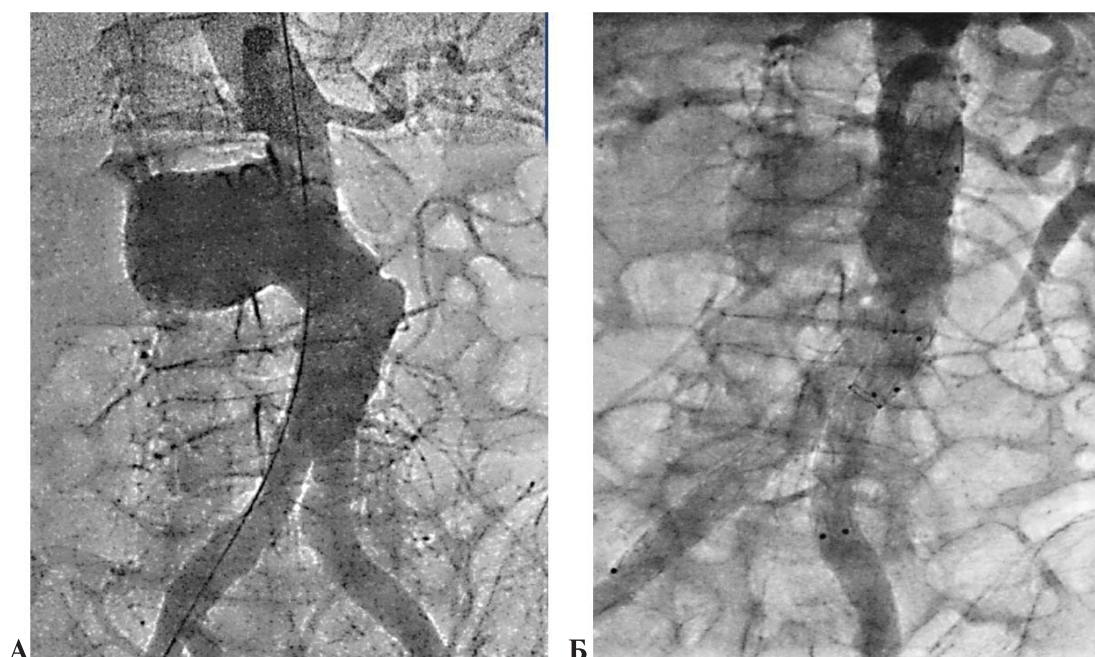


Рис. 6. Посттравматическая инфраренальная аневризма брюшной аорты (А): после имплантации стент-графта аневризма полностью изолирована от кровотока (Б).

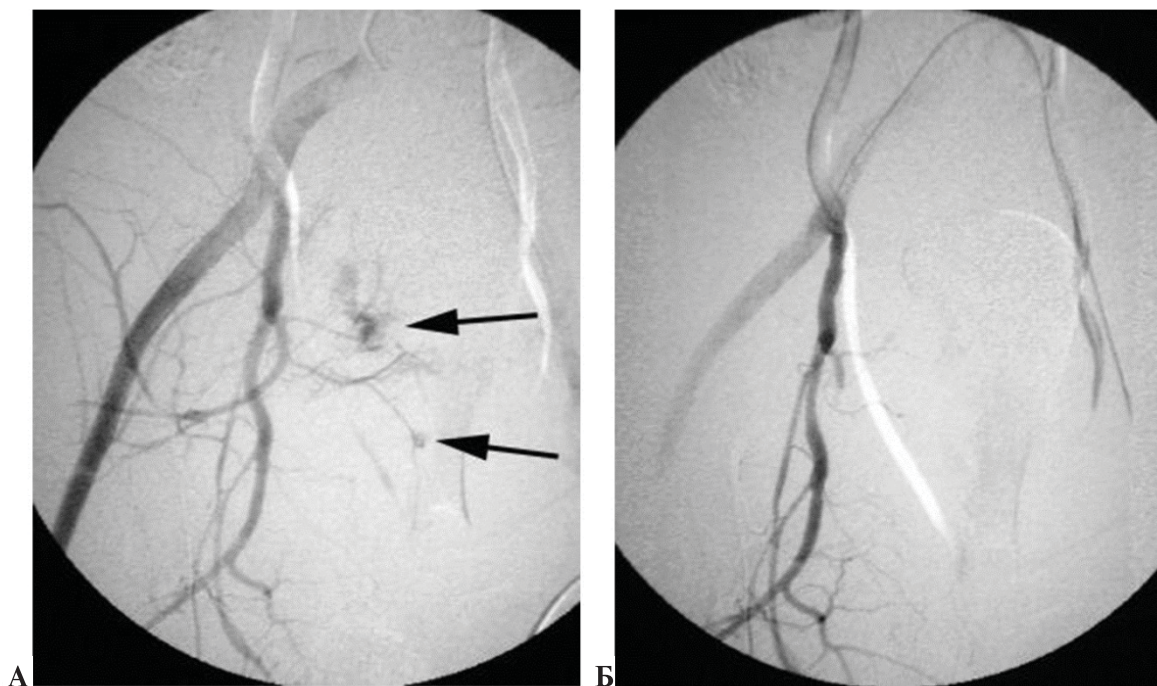


Рис. 7. Ангиограмма правой подвздошной артерии, демонстрирующая острую экстравазацию из правой верхней и нижней латеральной крестцовых артерий (А): после эмболизации отмечается окклюзия задней группы ветвей правой внутренней подвздошной артерии и внутренней срамной артерии, экстравазация отсутствует (Б).

Таз

Большинство пациентов с переломами таза гемодинамически стабильны. Небольшой процент пациентов с тяжелыми переломами характеризуется гемодинамической нестабильностью. Переломы таза без гемодинамических осложнений сопровождаются летальностью 5.6-15%, при наличии геморрагического шока летальность возрастает до 36-54% [24]. Смерть от кровопотери часто наступает в первые 24 ч, и частота летальности напрямую зависит от задержки лечения [25, 26]. Сочетанные повреждения органов наблюдаются в 11-20% случаев [24], что осложняет течение заболевания и увеличивает летальность. Тазовое кровотечение чаще всего возникает из-за переломов костей или повреждений вен таза и только в 10 - 20% связано с травмой артерий [27]. Гемодинамически нестабильные пациенты с переломами таза требуют активного лечения со стороны реаниматологов. Лечение травматического кровоизлияния в области таза включает: фиксацию нестабильных переломов костей, транскатетерную эмболизацию сосудистых повреждений, а также давящую фиксацию таза для усиления эффекта тампонады. Открытая хирургическая ревизия не рекомендуется из-за потери эффекта тампонады локализованной гематомы с риском развития большого неконтролируемого венозного и/или артериального кровотечения [28]. Внешняя фиксация охватывает кости и уменьшает объем таза, усиливая тампонаду вследствие растущей гематомы. Этот маневр мо-

жет остановить кровотечение из костей и вен, но часто не способен остановить артериальное кровотечение и задерживает выполнение транскатетерной эмболизации [30]. Продолжающееся артериальное кровотечение при ангиографии часто ассоциируется с отсутствием или слабой реакцией на реанимационные мероприятия, с осложненным переломом таза, с большим объемом гематомы, а также с активной экстравазацией контрастного вещества при выполнении КТ [29, 31]. В диагностике локализации артериальной экстравазации в области таза КТ-ангиография обладает чувствительностью 60-90%, специфичностью 85-98% и точностью 87-98% [24, 31]. Подтверждение кровотечения в малом тазу по данным КТ является показанием для транскатетерной эмболизации. Внутренняя срамная и верхняя ягодичная артерии являются наиболее часто травмируемыми артериями таза [25, 27]. Большинство артериальных тазовых кровотечений возникает в ветвях внутренней подвздошной артерии. Неселективная тазовая ангиография необходима для определения локализации места кровоизлияния. Селективная ангиография внутренней подвздошной артерии и ее ветвей выполняется в зоне локализации сосудистого повреждения для дальнейшего транскатетерного лечения. В настоящее время показаниями для транскатетерной эмболизации являются активная экстравазация, а также образование псевдоаневризм и/или артериовенозных фистул (рис. 7). Транскатетерная эмболизация, вы-

полненная на ранней стадии, в течение первых 3 ч, достоверно снижает частоту летальности [27]. В целом, ангиография необходима менее чем 10% пациентов с травмой таза. Экстравазация выявляется примерно у половины этих пациентов после ангиографии, и она требует незамедлительной транскатетерной эмболизации.

Выбор эмболизирующего агента и техники вмешательства должен обеспечить гемостаз при сохранении крупных ветвей и адекватного коллатерального кровотока. Желатиновая губка и микроэмболы являются агентами выбора, так как они обеспечивают временную окклюзию. Спирали могут быть использованы для окклюзии единичных ветвей без риска значительной ишемии, а также для эмболизации полости псевдоаневризмы крупной артерии. Дистальная эмболизация желатиновой губкой при проксимальном положении катетера выполняется при нестабильном состоянии пациента и множественном артериальном повреждении, вследствие трудоемкости выполнения селективной катетеризации. Проксимальная эмболизация спиралью в месте кровотечения, как правило, не является успешной из-за развитой коллатеральной сети в органах таза. Важно оценить состояние контралатеральной внутренней подвздошной артерии, чтобы исключить продолжающееся кровоизлияние из коллатералей или дополнительных источников кровотечения. Показатели успешности транскатетерной эмболизации при травмах таза варьируют от 85 до 100% при уровне смертности 17,6-47%, даже в случаях успешной эмболизации [24]. Частота летальности снижается при ранней эмболизации [25]. Более высокая смертность наблюдается у пожилых пациентов и пациентов с

нестабильной гемодинамикой и сопутствующими травмами [25, 29].

Верхние и нижние конечности

Травмы конечностей встречаются достаточно часто. Возможно развитие проникающих травм вследствие огнестрельных и колотых ран, также повреждение артерий может возникнуть при тупой травме, например, при раздавливании или разрушении тканей, при вывихах суставов и при повреждении сосудов обломками костей или внешними объектами. В настоящее время большинство пациентов с признаками тяжелого повреждения сосудов или с наличием компартмент-синдрома подвергаются немедленной операции. Задержки при лечении серьезных артериальных повреждений приводят к необходимости ампутации конечностей. Раннее выявление травмы артерий с последующей коррекцией увеличивает частоту спасения конечностей [30,31]. Катетерная ангиография показана в случаях известной или предполагаемой травмы периферических сосудов, при неизвестной локализации поражения, при множественных травмах, а также когда диагноз требует подтверждения или когда эндоваскулярное вмешательство может являться терапией выбора. Ангиографию следует начинать с неселективного введения контрастного вещества в дугу аорты для оценки состояния артерий верхних конечностей либо с контрастирования брюшной аорты или ипсилатеральной общей подвздошной артерии при травме сосудов нижних конечностей. Полная оценка ангиографической картины часто требует селективной и суперселективной катетеризации артерий пораженной конечности. Визуализация в области предполагаемой травмы сосу-

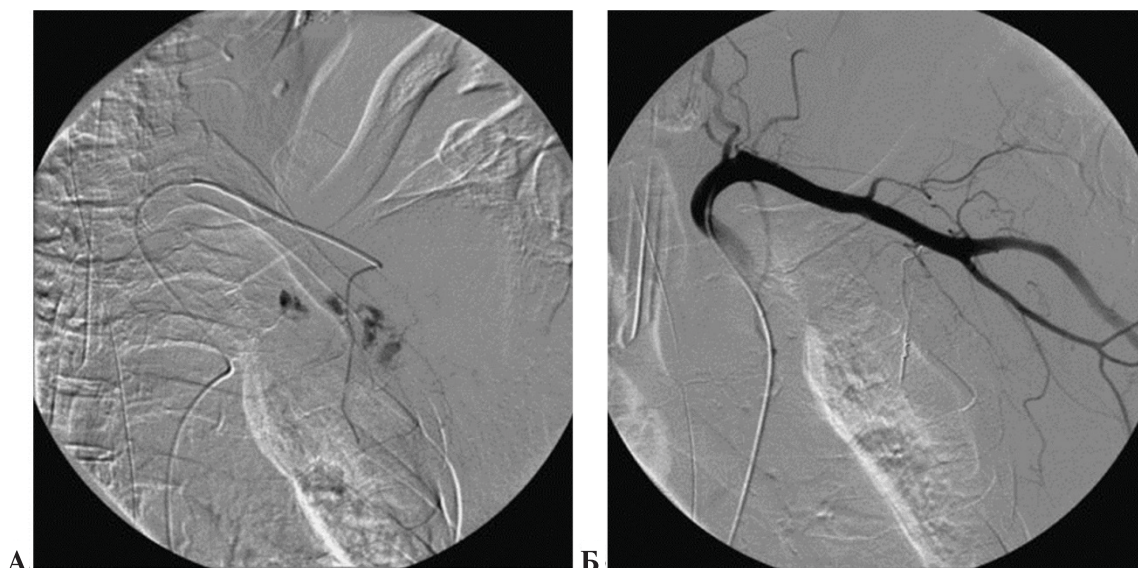


Рис. 8. Активная экстравазация из левой плечевой артерии (А): скорректированная с помощью эндоваскулярной эмболизации спиралью (Б).

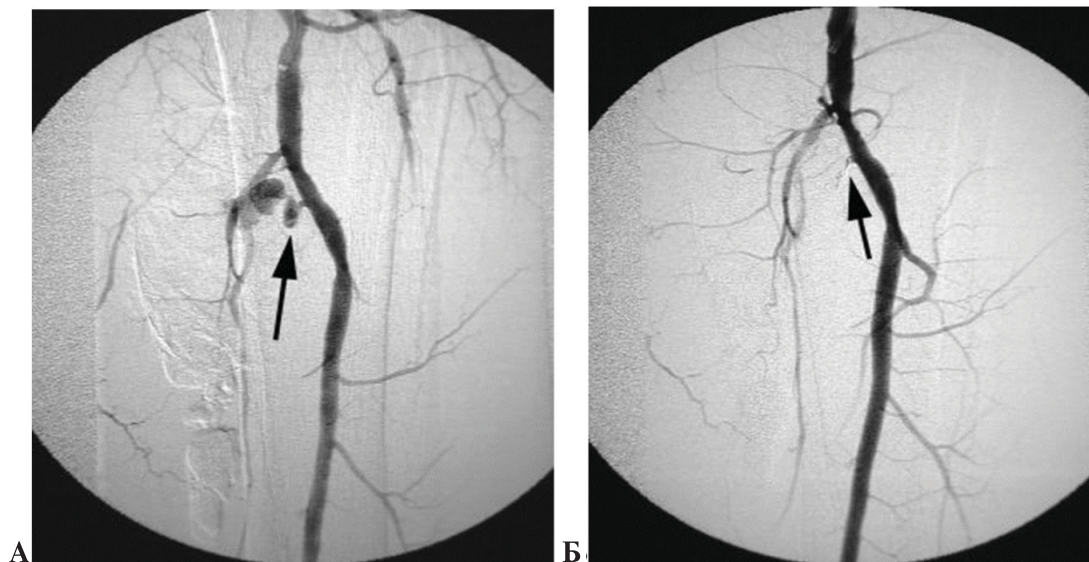


Рис. 9. На ангиограмме артерий левой нижней конечности визуализируется экстравазация (показана стрелкой) в области проксимальной части левой малоберцовой артерии (А); после эмболизации этой артерии с помощью отделяемых микроспиралей (показана стрелкой) экстравазация отсутствует (Б).

да должна выполняться не менее чем в двух проекциях, так как малозаметные диссекции интимы могут быть видны только в одной проекции. К большим ангиографическим находкам при травмах относят активную экстравазацию (проникновение контрастного вещества за пределы сосуда), наличие больших псевдоаневризм, а также окклюзию или трансекцию (разрыв) артерии (рис. 8). Малые ангиографические находки — это сужение или смещение сосудов гематомой, спазм, окклюзия небольших, незначимых артериальных ветвей, а также наличие небольших псевдоаневризм или артериовенозных фистул.

Эндоваскулярное лечение включает в себя баллонную окклюзию, эмболизацию и имплантацию стент-графтов. Повреждения аорты или крупных проксимальных сосудов конечностей, таких как подключичная артерия или поверхностная бедренная артерия, являются опасными для жизни; при их травмировании часто помогает баллонная окклюзия. Для эмболизации повреждений более мелких сосудов обычно используют различные спирали (рис. 9). Оценка коллатерального кровообращения в дистальной части конечности необходима для выбора безопасного эмболизационного агента и предотвращения рефлюкса частиц, способных вызвать нецелевую эмболизацию. Хотя разрывы, диссекции и окклюзии артерий ранее восстанавливались с помощью открытых сосудистых операций, в настоящее время постепенно возрастает интерес к эндоваскулярному лечению данных проблем с помощью стент-графтов [30, 32]. В литературе есть публикации об использовании стент-графтов при эндоваскулярном лечении аорты [23], сонных артерий [30, 32], под-

ключичных артерий [30, 32], а также плечевых и подвздошных артерий [30, 32, 34]. В большинстве этих сообщений показано, что применение стент-графтов оптимально в случае высокого риска выполнения открытых операций либо при необходимости немедленной остановки кровотечения [34]. Следует отметить, что пока не ясны отдаленные результаты и безопасность данного метода лечения. При выборе стент-графта в качестве метода вмешательства должны учитываться локализация травмы и возможность внешней компрессии, которая может привести к сжатию или деформации данного устройства. В современных условиях КТ-ангиография становится все более значимой для оценки повреждения артерий конечностей и часто заменяет при этом катетерную ангиографию [31]. При обнаружении травм артерий конечностей КТ-ангиография обладает чувствительностью 90-95,1% и специфичностью 98,7-100% [34]. Катетерная ангиография может быть проведена для уточнения дополнительной информации.

Заключение

В последние годы ведущие травматологи во всем мире проявляют большой интерес к использованию эндоваскулярных вмешательств для лечения травм и контроля за опасными кровотечениями. В арсенале интервенционной радиологии существует много способов оценки и лечения травматических повреждений. В современной литературе многие авторы предполагают, что роль эндоваскулярной хирургии в будущем увеличится, с целью сохранения органов и предотвращения открытых операций, а также вследствие улучшения интервенционного инструмен-

тария. Точное понимание преимуществ и рисков различных видов эндоваскулярных операций необходимо для оптимального лечения пациентов. Эффективная интеграция с хирургами и реаниматологами требует наличия квалифицированного персонала, проведения грамотной междисциплинарной оценки и прямого общения для быстрого принятия решений. Специальные гибридные операционные, оснащенные хирургическим, эндоваскулярным и реанимационным оборудованием для лечения пациентов с травмами, будут очень востребованы в будущем для оказания экстренной междисциплинарной помощи. Представителям травматологических и хирургических сообществ необходимо следить за тем, чтобы в экстренную травматологическую бригаду обязательно включался эндоваскулярный хирург. Эмболизация является безопасным и эффективным методом быстрого достижения гемостаза. Эндоваскулярные хирурги также поддерживают дальнейшее развитие своего направления при лечении травм, которое позволяет не только эффективно лечить экстренные повреждения сосудов, но и выявлять больных, консервативное лечение которых в итоге может оказаться неудачным. Терапевтический альянс между травматологами и интервенционными радиологами будет способствовать дальнейшему улучшению оказания медицинской помощи при травмах.

Литература

- McGahan J. P., Wang L., Richards J. R. From the RSNA refresher courses: focused abdominal US for trauma // *Radiographics*. — 2001. — V. 21. — №. suppl. 1. — P. S191-S199.
- Yao D. C. et al. Using contrast-enhanced helical CT to visualize arterial extravasation after blunt abdominal trauma: incidence and organ distribution // *American Journal of Roentgenology*. — 2002. — V. 178. — №. 1. — P. 17-20.
- Haan J. et al. Admission angiography for blunt splenic injury: advantages and pitfalls // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2001. — V. 51. — №. 6. — P. 1161-1165.
- Sclafani S. J. A. et al. Nonoperative salvage of computed tomography--diagnosed splenic injuries: utilization of angiography for triage and embolization for hemostasis // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 1995. — V. 39. — №. 5. — P. 818-827.
- Dent D. et al. Blunt splenic injuries: high nonoperative management rate can be achieved with selective embolization // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2004. — V. 56. — №. 5. — P. 1063-1067.
- Omert L. A. et al. Implications of the "contrast blush" finding on computed tomographic scan of the spleen in trauma // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2001. — V. 51. — №. 2. — P. 272-278.
- Cox Jr C. S. et al. Pediatric blunt abdominal trauma: role of computed tomography vascular blush // *Journal of pediatric surgery*. — 1997. — V. 32. — №. 8. — P. 1196-1200.
- Schurr M. J. et al. Management of blunt splenic trauma: computed tomographic contrast blush predicts failure of nonoperative management // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 1995. — V. 39. — №. 3. — P. 507-513.
- Bessoud B. et al. Nonoperative management of traumatic splenic injuries: is there a role for proximal splenic artery embolization? // *American journal of roentgenology*. — 2006. — V. 186. — №. 3. — P. 779-785.
- Haan J. M. et al. Nonoperative management of blunt splenic injury: a 5-year experience // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2005. — V. 58. — №. 3. — P. 492-498.
- Killeen K. L. et al. CT findings after embolization for blunt splenic trauma // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 2001. — V. 12. — №. 2. — P. 209-214.
- Wahl W. L. et al. Blunt splenic injury: operation versus angiographic embolization // *Surgery*. — 2004. — V. 136. — №. 4. — P. 891-899.
- Schwartz R. A. et al. Effectiveness of transcatheter embolization in the control of hepatic vascular injuries // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 1993. — V. 4. — №. 3. — P. 359-365.
- Poletti P. A. et al. CT criteria for management of blunt liver trauma: correlation with angiographic and surgical findings // *Radiology*. — 2000. — V. 216. — №. 2. — P. 418-427.
- Pachter H. L. et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 1996. — V. 40. — №. 1. — P. 31-38.
- Santucci R. A. et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee // *BJU international*. — 2004. — V. 93. — №. 7. — P. 937-954.
- Hagiwara A. et al. The role of interventional radiology in the management of blunt renal injury: a practical protocol // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2001. — V. 51. — №. 3. — P. 526-531.
- Richman S. D. et al. Superselective transcatheter embolization of traumatic renal hemorrhage // *American Journal of Roentgenology*. — 1977. — V. 128. — №. 5. — P. 843-846.
- Wintermark M., Wicky S., Schnyder P. Imaging of acute traumatic injuries of the thoracic aorta // *European radiology*. — 2002. — V. 12. — №. 2. — P. 431-442.
- Richardson P. et al. Value of CT in determining the need for angiography when findings of mediastinal hemorrhage on chest radiographs are equivocal // *AJR. American journal of roentgenology*. — 1991. — V. 156. — №. 2. — P. 273-279.
- Cohen A. M., Crass J. R. Traumatic lacerations of the aorta and great vessels with a normal mediastinum at radiography // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 1992. — V. 3. — №. 3. — P. 541-544.
- Alkadhi H. et al. Vascular emergencies of the thorax after blunt and iatrogenic trauma: multi-detector row CT and three-dimensional imaging // *Radiographics*. — 2004. — V. 24. — №. 5. — P. 1239-1255.
- Homma H. et al. Two-year follow-up after multiple injuries treated with endovascular stent-grafting of aorta and transcatheter arterial embolization of spleen: minimal invasive surgery for an elderly patient // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2002. — V. 52. — №. 2. — P. 382-386.
- Yoon W. et al. Pelvic arterial hemorrhage in patients with pelvic fractures: detection with contrast-enhanced CT // *Radiographics*. — 2004. — V. 24. — №. 6. — P. 1591-1605.
- Agolini S. F. et al. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 1997. — V. 43. — №. 3. — P. 395-399.
- Eastridge B. J. et al. The importance of fracture pattern in guiding therapeutic decision-making in patients with hemorrhagic shock and pelvic ring disruptions // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2002. — V. 53. — №. 3. — P. 446-451. Hak D. J. The role of pelvic angiography in evaluation and management of pelvic trauma // *Orthopedic Clinics*. — 2004. — V. 35. — №. 4. — P. 439-443.
- Ghanayem A. J. et al. The effect of laparotomy and external fixator stabilization on pelvic volume in an unstable pelvic injury //

Journal of Trauma and Acute Care Surgery. — 1995. — V. 38. — №. 3. — P. 396-401.

28. Hagiwara A. et al. Predictors of death in patients with life-threatening pelvic hemorrhage after successful transcatheter arterial embolization // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2003. — V. 55. — №. 4. — P. 696-703.

29. Grimm M. R., Vrahas M. S., Thomas K. A. Pressure-volume characteristics of the intact and disrupted pelvic retroperitoneum // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 1998. — V. 44. — №. 3. — P. 454-459.

30. Miller P. R. et al. External fixation or arteriogram in bleeding pelvic fracture: initial therapy guided by markers of arterial hemorrhage // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2003. — V. 54. — №. 3. — P. 437-443.

31. Lyden S. P. et al. Common iliac artery dissection after blunt trauma: case report of endovascular repair and literature review //

Journal of Trauma and Acute Care Surgery. — 2001. — V. 50. — №. 2. — P. 339-342.

32. Rieger M. et al. Traumatic arterial injuries of the extremities: initial evaluation with MDCT angiography // *American Journal of Roentgenology*. — 2006. — V. 186. — №. 3. — P. 656-664.

33. Miller-Thomas M. M., West O. C., Cohen A. M. Diagnosing traumatic arterial injury in the extremities with CT angiography: pearls and pitfalls // *Radiographics*. — 2005. — V. 25. — №. suppl_1. — P. S133-S142.

34. Conrad M. F. et al. Evaluation of vascular injury in penetrating extremity trauma: Angiographers stay home/discussion // *The American Surgeon*. — 2002. — V. 68. — №. 3. — P. 269.

СТЕНТИРОВАНИЕ ВЕН ИЛИОКАВАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Закарян¹, А.С. Панков¹, В.Е. Баринов¹, А.А. Шелеско¹, Е.Б. Молохоев¹,
А.Г. Давтян¹, Е.В. Баринов^{1*}, Д.С. Белков¹, В.В. Бояринцев²

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

²Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва

ILIOCAVAL VEIN STENTING A LITERATURE REVIEW

N.V. Zakaryan¹, A.S. Pankov¹, V.E. Barinov¹, A.A. Shelesko¹, E.B. Molokhoev¹,
A.G. Davtyan¹, E.V. Barinov^{1*}, D.S. Belkov¹, V.V. Boyarintsev¹

¹Clinical Hospital № 1 of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

²Main Medical Department of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

E-mail: narekz@yahoo.com

Аннотация

В статье представлен обзор современной литературы по стентированию вен илеокавального сегмента. Авторами обозначена важность проблемы, отражены основные показания к эндоваскулярным операциям при обструкции вен, представлена техника оперативных вмешательств. Также в статье перечислены основные виды венозных стентов и приведены результаты последних исследований по стентированию вен.

Ключевые слова: стентирование вен, илеокавальный сегмент, синдром Мэя-Тернера, компрессия вены, посттромбофлебитический синдром.

Abstract

The present article is a modern literature review on vein stenting in the ilio caval segment. The authors highlight the importance of the problem, define the main indications for endovascular surgical interventions in this pathology. They describe techniques for such interventions as well. In the article, one can also find a list of basic types of venous stents and information about recent trials on venous stenting.

Key words: venous stenting, ilio caval segment, May-Turner syndrome, vein compression, post-thrombophlebitic syndrome.

Ссылка для цитирования: Закарян Н.В., Панков А.С., Баринов В.Е., Шелеско А.А., Молохоев Е.Б., Давтян А.Г., Баринов Е.В., Белков Д.С., Бояринцев В.В. Стентирование вен илеокавального сегмента. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 89-96.

Наиболее частыми показаниями для стентирования вен илеокавального сегмента являются посттромботические сужения и окклюзии подвздошных вен и нижней поллой вены, симптомное сдавление данных вен опухолями или другими образованиями, а также синдром Мэя–Тернера как причина тазового венозного полнокровия и эректильной дисфункции [1–6].

Бессимптомная компрессия левой общей подвздошной вены артерией у взрослого населения встречается в 16–20% случаев [1,2]. Более редко синдром Мэя–Тернера проявляется в виде сдавления правой общей подвздошной вены и левой наружной подвздошной вены, а также их сочетания. Следует отметить, что у людей с компрессией подвздошных вен илеофemorальный тромбоз и пост-

тромбофлебитический синдром встречаются достоверно чаще [1,2,4]. В случае нетромботической компрессии левой общей подвздошной вены может развиваться клиническая картина, обусловленная полнокровием как внутренней, так и наружной подвздошных вен. Она обусловлена появлением ретроградного кровотока по левой крематерной вене и в дальнейшем – формированием илеосперматического типа варикоцеле, а также расширением парапростатических венозных сплетений. В результате у некоторых пациентов синдром Мэя–Тернера вызывает тазовые боли и эректильную дисфункцию [1,4]. Также стентирование илеокавального сегмента активно применяется у больных с опухолевой обструкцией нижней поллой или подвздошных вен, при развитии выраженных отеков и

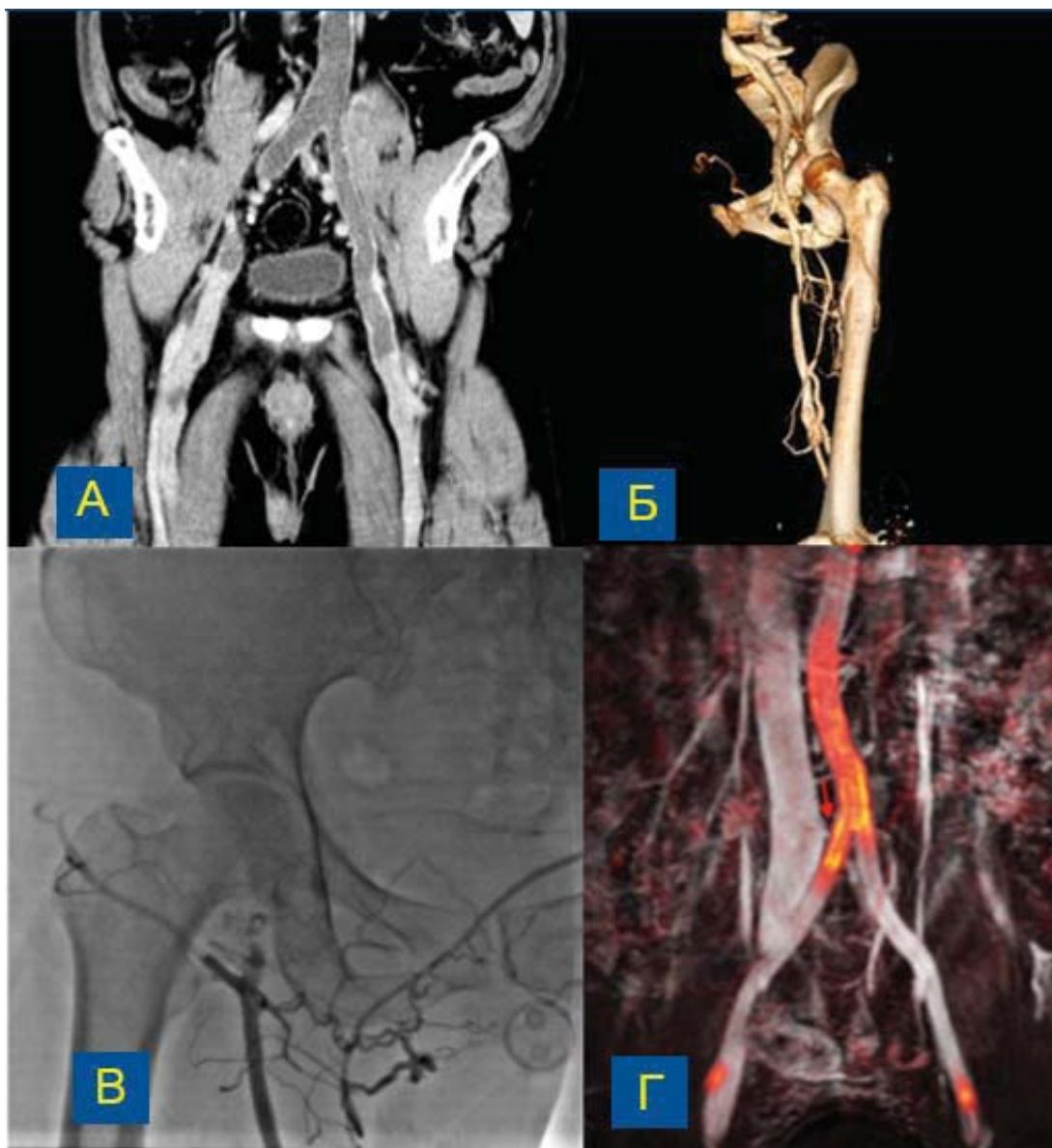


Рис 1. Различные методы визуализации перед интервенциями на венах. А – КТ-флебография; Б – прямая КТ-флебография (с введением контрастного вещества через венозный катетер, установленный на стопе пациента); В – прямая флебография; Г – МР-флебография.

других проявлений синдрома нижней полой вены [1,7,8]. Некоторыми специалистами показано, что использование эндоваскулярных методов лечения эффективно как при внешней компрессии илюокавальных вен, так и при прорастании опухоли в просвет вены [7,8].

Тем не менее наиболее важным показанием для стентирования илюокавальных вен является посттромбофлебитический синдром (ПТФС). При этой патологии тяжелые формы заболевания наблюдаются у 15% больных, а формирование венозных трофических язв – у 3-4% пациентов [1-4,6]. Консервативная терапия и открытые хирургические операции способны улучшить ситуацию лишь у немногих пациентов с данной патологией.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронических за-

болеваний вен (2018 г.), больным с посттромботической или нетромботической илюокавальной или илюофemorальной обструкцией с тяжелыми клиническими проявлениями (класс С3–С6 по СЕАР) рекомендуется проведение чрескожной транслюминальной ангиопластики и стентирования вен с целью заживления язв или профилактики их образования и рецидивирования (Класс доказательности IIa, уровень C) [9]. Рекомендации ведущих иностранных ангиологических сообществ придерживаются сходной точки зрения [10].

Диагностика. В качестве начального метода исследования у таких пациентов следует использовать дуплексное сканирование вен. Более информативными методами являются КТ-флебография или МР-флебография с контрастированием, а также прямая флебография в условиях рентгенопера-



Рис. 2. Флебография с временной баллонной окклюзией наружной подвздошной вены (НарПВ). Баллонный катетер раздут в одном из каналов окклюзированной НарПВ, также проведена дополнительная мануальная компрессия в области баллона. Ретроградное поступление контрастного вещества обеспечивает хорошую визуализацию ОБВ, ГВБ, бедренной вены и большой подкожной вены.

ционной (рис. 1). По данным многих авторов, достоверно поставить диагноз синдрома Мэя–Тернера позволяет сочетание этих методов с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (ВСУЗИ) [11]. Метод ВСУЗИ позволяет точно рассчитать площадь поперечного сечения вены в области компрессии и сравнить его с этим же показателем в зоне референтной неизмененной вены. При значительной компрессии площадь поперечного сечения вены часто оказывается меньше нормы в 3–5 раз.

Перед вмешательством на подвздошных венах важно адекватно оценить состояние венозного притока и выявить возможные поражения общей бедренной вены (ОБВ) и глубокой вены бедра (ГВБ). Кроме вышеперечисленных способов, хорошим методом оценки состояния данных вен является ангиография с временной баллонной окклюзией наружной подвздошной вены, когда производится одномоментное введение контрастного вещества из нижележащего сегмента и съемка в проекции LAO 20°. В результате контрастное веще-

ство ретроградно поступает вниз, при этом достигается хорошая визуализация области слияния бедренной вены и глубокой вены бедра; также можно обнаружить сопутствующие обструкции данных вен [3, 11]. В случае необходимости баллонную окклюзию можно дополнить пальцевым прижатием (рис. 2). В спорных ситуациях хорошо помогает метод ВСУЗИ [11].

Выбор анестезии. Стентирование глубоких вен при изолированном синдроме Мэя–Тернера обычно выполняется под местной анестезией. Подход к пациентам с хроническими посттромботическими сужениями и окклюзиями вен отличается. При дилатации суженных сегментов у этих больных возможно возникновение сильных болей, поэтому рекомендовано использование внутривенной седации (с помощью пропофола, фентанила и др.) [1,3,4,12]. У некоторых пациентов с сопутствующей патологией необходим интубационный наркоз [1,4,12].

Выбор доступа. При синдроме Мэя–Тернера и отсутствии посттромботических изменений

ОБВ, подтвержденных данными УЗДГ, КТ и/или МРТ, можно выполнять стентирование общей подвздошной вены (ОПВ) доступом через ипсилатеральную общую бедренную вену (ОБВ). У пациентов с посттромботическими изменениями доступ через ОБВ не рекомендуется, так как ОБВ тоже может оказаться вовлеченной в процесс и потребовать стентирования. В этом случае предпочтительными доступами являются подколенный или через среднюю треть бедренной вены [1,4,5,12]. В ряде случаев необходимы трансъюгулярный доступ или пункция контралатеральной ОБВ. Следует помнить, что при трансъюгулярном доступе нужно иметь баллонные катетеры и стенты с длинной системой доставки. Очень важно выполнять пункции любых вен под контролем ультразвуковой доплерографии (УЗДГ).

Обычно перед стентированием интраоперационно вводят гепарин в дозе 70 ЕД/кг, использование дополнительной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии большинство специалистов не рекомендуют [1-4,6,12,13].

Техника реканализации и дилатации. При реканализации хронических окклюзий глубоких вен наиболее часто используют гидрофильные проводники разной степени жесткости в сочетании с катетерами типа «Straight» и «Berenstein» размером 4F. В сложных случаях реканализацию выполняют с двух сторон, применяя еще один доступ и дополнительные проводники и катетеры. При необходимости используют жесткие коронарные проводники для хронических окклюзий и специальные поддерживающие «support»-катетеры. Иногда требуется захват проводника ловушкой-ретривером с последующим выведением (экстернализацией) его через второй доступ. При невозможности реканализации стандартными инструментами можно воспользоваться периферическим проводником «Astato» (Asahi) размером 0.018 дюйма с очень высокой пенетрирующей способностью. Рекомендуется работать этим проводником только на прямых участках и постоянно выполнять контрольные ангиографии в разных проекциях для исключения перфорации вены.

После успешной реканализации окклюзии всегда должна выполняться баллонная дилатация суженных сегментов, которую желательно проводить специальными баллонами высокого давления (например, баллоном «Atlas» компании «Bard»). При отсутствии исходной окклюзии, например при синдроме Мэя–Тернера, преддилатация выполняется на усмотрение хирурга. Тем не менее большинство специалистов проводят преддилатацию при любых сужениях глубоких вен [1-4,6,12,13]. Следует отметить, что в настоящее время изоли-

рованная баллонная ангиопластика обструкций глубоких вен без стентирования практически не проводится в связи с ее низкой эффективностью [1,12,13].

Общие принципы стентирования и постдилатации вен илеокавального сегмента. Главным правилом стентирования вен является установка стента от «здорового» сегмента до «здорового», так как любая обструкция на пути притока или оттока может вызвать уменьшение продолжительности работы венозного стента [1-6,12,13].

При стентировании устья общей подвздошной вены рекомендовано верхний край стента выдвигать в нижнюю полую вену (НПВ) на 5-7 мм для полного перекрытия зоны обструкции. По данным многих авторов, риск компрометирования контралатеральной ОПВ при этом незначителен [1,12,13]. Возможной стратегией предотвращения блокирования контралатеральной ОПВ является использование специальных венозных стентов со «скошенным» верхним краем, которые позволяют создать бифуркацию, более близкую к естественной анатомии [14,15].

При одномоментном поражении нижней полой вены и подвздошных вен наиболее часто используют две техники стентирования [16,17]. Первая из них получила название «double barrels», с использованием двух стентов, которые выводятся из правой и левой ОПВ в нижнюю полую вену (рис. 3). Вторая называется «анатомической» или «физиологической», когда для восстановления бифуркации НПВ используется 3 стента (рис. 4). Техника бифуркационного стентирования «Inverted Y», основанная на создании фенестрированного участка в стенте, оказалась менее эффективной в связи с более высокой частотой тромбозов и рестенозов в отдаленном периоде [16,17].

Оптимальный выбор диаметра стента является очень важным. Так, при стентировании нижней полой вены диаметр стента должен быть не меньше 18-20 мм, при вмешательствах на общей подвздошной вене — не менее 14-16 мм, на наружной подвздошной — не менее 14 мм и на общей бедренной вене — не менее 10-12 мм. В работах разных авторов показано, что при использовании стентов меньшего диаметра клинически значимая обструкция вен часто сохраняется, также увеличивается риск миграции стента и возрастает риск рестеноза и тромбоза в отдаленном периоде [1,3,4,18].

В случае имплантации нескольких стентов подряд ширина нахлеста одного стента на другой должна быть не менее 15 мм [1,2,13].

При постдилатации стентированного сегмента обычно выбирают баллонный катетер, сходный по диаметру с исходным размером стента, но коро-

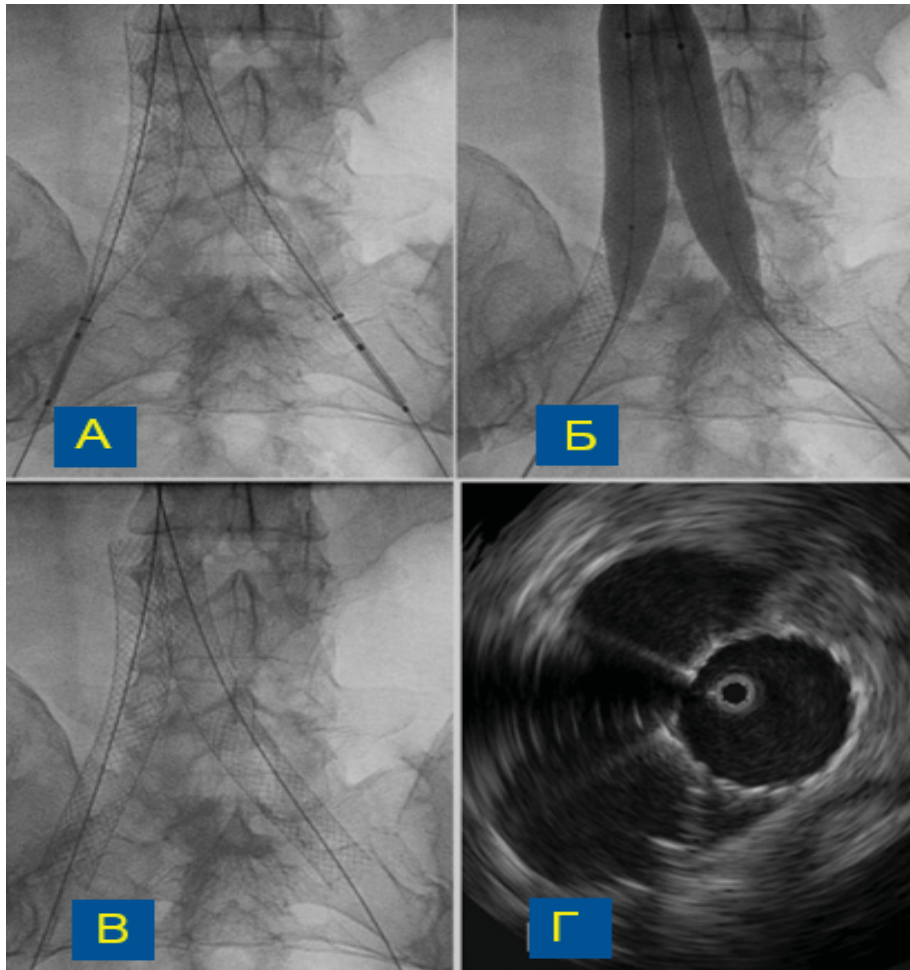


Рис. 3. (А-Г). Стентирование нижней полой вены (НПВ) и подвздошных вен по технике «double barrels» с ВСУЗИ-контролем. Стенты выводятся из правой и левой ОПВ в нижнюю полую вену на одинаковое расстояние и затем одновременно раскрываются. Далее выполняется баллонная ангиопластика стентированных сегментов по технике «kissing».

че его по длине. При наличии резидуального сужения после постдилатации можно использовать баллонный катетер большего диаметра. Как и в случае преддилатации, постдилатацию рекомендовано выполнять специальными баллонами высокого давления [1,2,13].

Типы венозных стентов. В прошлом одним из наиболее часто используемых устройств при обструкциях вен являлся стальной стент «Wallstent» фирмы «Boston Scientific», показывавший приемлемые результаты проходимости в отдаленном периоде, а также неплохую клиническую эффективность [1-3,12]. Тем не менее данный стент характеризовался низкой радиальной устойчивостью к сдавлению и сильным укорочением после имплантации, в результате чего в настоящее время большинство специалистов рекомендуют применять специальные сертифицированные венозные стенты. Данные устройства сделаны из нитинола (сплава титана и никеля) и по сравнению с «Wallstent» обладают более высокой радиальной устойчивостью и гибкостью [1,2,4,18–20].

Нитиноловые стенты разных фирм обладают разным дизайном – с «открытой» и «закрытой» ячейками; существуют также гибридные стенты, одна часть которых имеет «открытые» ячейки, а другая – «закрытые». Например, стент «Vici» компании «Veniti», специально разработанный для вмешательств на венах, обладает очень высокой радиальной устойчивостью. По данным исследования VIRTUS, включавшего в себя 200 пациентов с илеофemorальными обструкциями, предварительные результаты стентирования вен с помощью стента «Vici» весьма обнадеживают – проходимость через год после стентирования превышала 90%, значительное уменьшение выраженности симптоматики сохранялось у 85% пациентов [19]. Частота проходимости стента «Zilver Vena» компании «Cook Medical» в исследовании VIVO-EU составила 89% через 1 год после имплантации [20]. Также хорошие результаты демонстрируют венозные стенты компании «Optimed», выпускаемые под названиями «sinus-Venous», «sinus-Obliquus» и «sinus-XL». Напри-

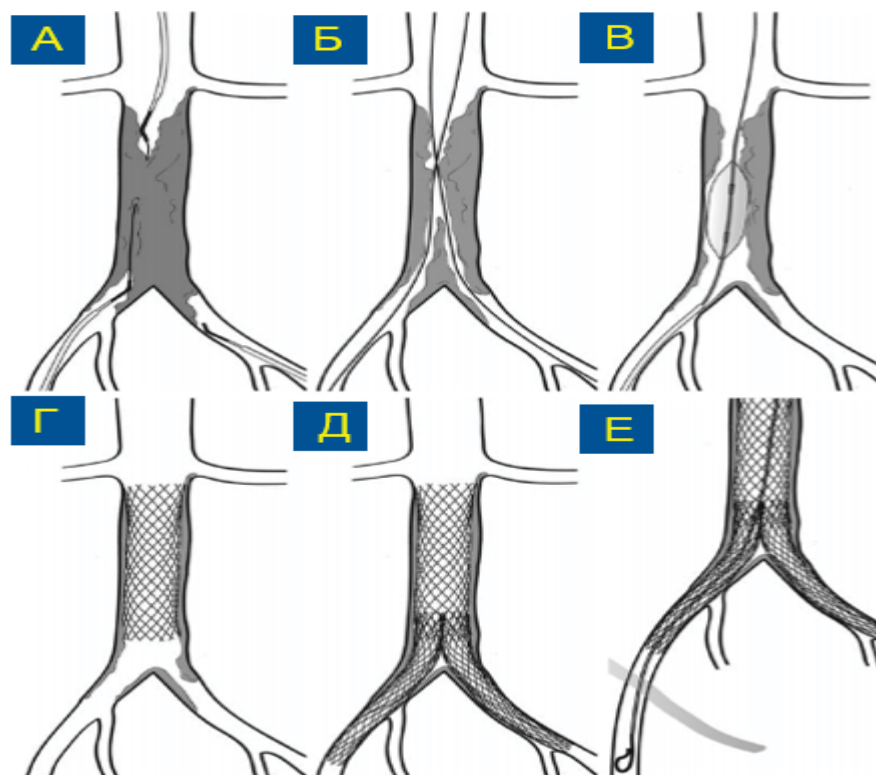


Рис. 4. (А–Е). Этапы стентирования нижней полой вены (НПВ) и подвздошных вен по «анатомической» технике. После реканализации и баллонной дилатации имплантируется стент в нижнюю полую вену, затем еще два стента выводятся из правой и левой ОПВ внутрь первого стента и затем одновременно раскрываются. Далее выполняется баллонная ангиопластика стентированных сегментов по технике «kissing».

мер, стент «sinus-Obliquus» разработан специально для вмешательств при синдроме Мэя–Тернера и обладает «скошенным» верхним краем для полного захвата области обструкции и предотвращения компрометирования кровотока в контралатеральной общей подвздошной вене. Также этот стент является гибридным, нижняя часть которого имеет «открытые» ячейки и характеризуется большей гибкостью для адаптации при сгибании тазобедренного сустава, а верхняя – «закрытые» ячейки, что в результате обеспечивает большую радиальную силу в зоне максимальной обструкции общей подвздошной вены [15,20]. Новый стент для вен «Venovo» компании «Bard» также показал отличные результаты. Так, в исследовании VERNACULAR (170 пациентов из клиник США, Европы и Австралии) было показано, что проходимость данного стента через 1 год после имплантации составила 88%, при этом не отмечено ни одного случая излома стента [21]. Скоро будут доступны результаты клинического исследования ABRE, посвященного новому венозному стенту «Abre» компании «Medtronic». В исследование включено 200 пациентов из 35 клиник Европы и США. По предварительным данным, данный стент также демонстрирует хорошие цифры проходимости и отсутствия переломов при ис-

пользовании у пациентов с илеофemorальными обструкциями. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие стенты для вмешательств при венозной патологии: «Wallstent» (Boston Scientific), «Zilver Vena» (Cook Medical), «Venovo» (Bard) и «Abre» (Medtronic).

Особенности стентирования некоторых венозных сегментов. На ранних этапах развития интервенционной флебологии хирурги старались избегать стентирования общей бедренной вены, однако в дальнейшем оказалось, что при наличии сопутствующей обструкции ОБВ ее стентирование сопровождается повышением частоты проходимости подвздошных стентов в отдаленном периоде [22]. Пример одномоментного стентирования подвздошных вен и ОБВ показан на рис.5.

Также при венозном стентировании крайне важно иметь адекватный отток из глубокой вены бедра (ГВБ), поэтому у некоторых пациентов с выраженной обструкцией устья ГВБ рекомендовано выходить стентом в ГВБ для перекрытия данной обструкции. Стентировать обструкции собственно бедренной вены не рекомендуется в связи с плохими отдаленными результатами [2,4,12,13,22]. Тем не менее у ряда пациентов с протяженной обструкцией бедренной вены можно выполнить баллон-

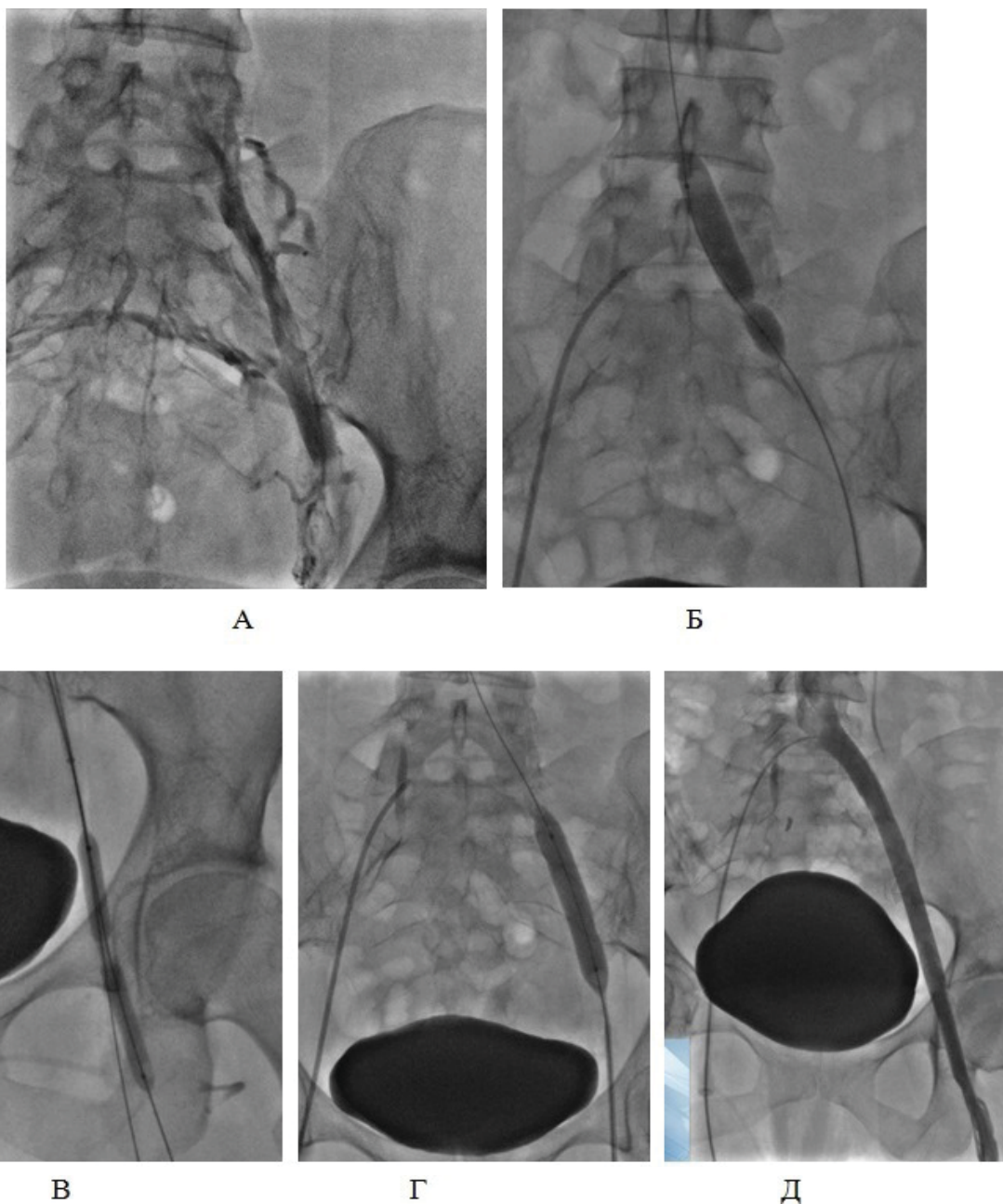


Рис. 5. Реканализация и стентирование подвздошных вен с переходом на ОБВ: А – на исходной флебографии отмечается окклюзия левой ОБВ и левой общей подвздошной вены; Б-Г – с помощью двух доступов выполнены реканализация и баллонная дилатация этих вен; Д – финальный результат после стентирования левых подвздошных вен и левой ОБВ.

ную ангиопластику посттромботических сегментов на протяжении для потенциального улучшения притока [2,4,12,22].

В качестве альтернативы стентированию ОБВ и ГВБ ряд авторов предлагают проведение эндофлебэктомии из этих вен с возможным наложением артериовенозной фистулы для уменьшения тромбообразования [23]. Фистулу через какое-то время (обычно через 1 год) закрывают, так как длительное ее функционирование может привести к сердечной недостаточности. Данные вмешательства часто выполняются гибридно, в сочетании со стентированием вышележащих подвздошных вен. Однако до

сих пор не ясно, является ли данная стратегия более оптимальной.

Большой интерес вызывает группа пациентов с наличием симптомной хронической окклюзии нижней полой вены после установки кава-фильтра в прошлом. При отсутствии эффекта от консервативной терапии практически единственными методами лечения таких больных являются эндоваскулярные вмешательства. При невозможности удаления фильтра выполняется реканализация и баллонная дилатация НПВ, а затем производится имплантация стента сквозь ранее установленный кава-фильтр [24]. Некоторыми авторами было

показано, что стентировать нижнюю полую вену можно практически на всем протяжении, не опасаясь компрометирования почечных и печеночных вен [17,24].

Режим медикаментозной терапии после стентирования. В мире до сих пор не выработано единого подхода к выбору антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов у этой группы пациентов. Одной из групп специалистов принят консенсус по антитромботической терапии после венозного стентирования, включающий нижеперечисленные положения [25]. На протяжении первых 6-12 мес после стентирования нетромботического поражения глубоких вен (синдром Мэя–Тернера) следует отдавать предпочтение терапии антикоагулянтами, а не дезагрегантами. При стентировании нетромботического поражения глубоких вен (синдром Мэя–Тернера) после прекращения приема антикоагулянтов рекомендуется пожизненный прием дезагрегантов. Низкомолекулярные гепарины являются препаратами выбора в течение первых 2-6 нед после имплантации стента. Пациенту с повторным ТГВ после имплантации стента следует назначать бессрочную (пожизненную) антикоагулянтную терапию. Пациенту с повторным ТГВ и ПТВ после стентирования целесообразно назначать антикоагулянты в сочетании с дезагрегантами.

Заключение

В современных условиях эндоваскулярная хирургия позволяет помочь многим пациентам с обструкциями вен илеокавального сегмента при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Дальнейшее развитие технологий и накопление опыта позволят сделать стентирование вен рутинным вмешательством при данной патологии.

Литература

1. B Baron H. C., Shams J., Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment // *The American surgeon*. — 2000. — V. 66. — №. 7. — P. 653.
2. Cockett F. B., Thomas M. L. The iliac compression syndrome // *British Journal of Surgery*. — 1965. — V. 52. — №. 10. — P. 816-821.
3. Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Semin Vasc Surg* 2015; 28: 47-53
4. Seager M. J. et al. Editor's choice—a systematic review of endovenous stenting in chronic venous disease secondary to iliac vein obstruction // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2016. — V. 51. — №. 1. — P. 100-120.
5. Jayaraj A. et al. SS12. Stent Occlusion Following Iliocaval Stenting—Characteristics and Outcomes // *Journal of Vascular Surgery*. — 2016. — V. 63. — №. 6. — P. 53S-54S.
6. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion // *Journal of vascular surgery*. — 2013. — V. 57. — №. 4. — P. 1163-1169.
7. Meng Q. et al. Endovascular treatment of iliac vein compression syndrome // *Chinese medical journal*. — 2011. — V. 124. — №. 20. — P. 3281-3284.
8. Titus J. M. et al. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease // *Journal of vascular surgery*. — 2011. — V. 53. — №. 3. — P. 706-712.
9. Стойко Ю. М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // *Флебология*. — 2018. — Т. 12. — №. 3. — С. 146-240. [Stoiko Yu. M. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases // *Phlebology*. — 2018. — V. 12. — №. 3. — P. 146-240. In Russian].
10. Kahn S. R. et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2014. — V. 130. — №. 18. — P. 1636-1661.
11. Murphy E. et al. VESS25. Inadequacies of venographic assessment of anatomic variables in ilio caval disease // *Journal of Vascular Surgery*. — 2016. — V. 63. — №. 6. — P. 33S-34S.
12. Razavi M. K., Jaff M. R., Miller L. E. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. — 2015. — V. 8. — №. 10. — P. e002772.
13. Wen-da W., Yu Z., Yue-Xin C. Stenting for chronic obstructive venous disease: a current comprehensive meta-analysis and systematic review // *Phlebology*. — 2016. — V. 31. — №. 6. — P. 376-389.
14. Lichtenberg M. et al. Placement of closed-cell designed venous stents in a mixed cohort of patients with chronic venous outflow obstructions—short-term safety, patency, and clinical outcomes // *Vasa*. — 2018.
15. Stuck A. K. et al. Patency and clinical outcomes of a dedicated, self-expanding, hybrid oblique stent used in the treatment of common iliac vein compression // *Journal of endovascular therapy*. — 2017. — V. 24. — №. 1. — P. 159-166.
16. Neglén P. et al. Bilateral stenting at the ilio caval confluence // *Journal of vascular surgery*. — 2010. — V. 51. — №. 6. — P. 1457-1466.
17. Erben Y. et al. Endovascular recanalization for nonmalignant obstruction of the inferior vena cava // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. — 2018. — V. 6. — №. 2. — P. 173-182.
18. Black S., Janicek A., Knuttinen M. G. Re-intervention for occluded iliac vein stents // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. — 2017. — V. 7. — №. Suppl 3. — P. S258.
19. Kabnick L. The VIRTUS feasibility trial. // *Vascular Disease Management*. — 2017. — V. 14(9). — P. 215-216.
20. O'Sullivan G., McCann-Brown J. VIVO-EU results: prospective European study of the Zilver Vena venous stent in the treatment of symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction // *Leipzig, Germany: Leipzig Interventional Course*. — 2017.
21. Dake M. 12-month results from the VENOVO venous stent trial. Presented at: VIVA 2018. November 7. — 2018.
22. Saha P. et al. Patency rates after stenting across the inguinal ligament for treatment of post-thrombotic syndrome using nitinol venous stents // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. — 2017. — V. 5. — №. 1. — P. 148.
23. De Wolf M. A. F. et al. Endophlebectomy of the common femoral vein and arteriovenous fistula creation as adjuncts to venous stenting for post-thrombotic syndrome // *Journal of British Surgery*. — 2017. — V. 104. — №. 6. — P. 718-725.
24. Neglén P. et al. Stenting of chronically obstructed inferior vena cava filters // *Journal of vascular surgery*. — 2011. — V. 54. — №. 1. — P. 153-161.
25. Milinis K. et al. Antithrombotic therapy following venous stenting: international Delphi consensus // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2018. — V. 55. — №. 4. — P. 537-544. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.01.007.

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Е.А. Праскурничий^{1,3*}, М.Х. Теунова², О.А. Балашова², С.В. Куличенко⁴, Д.Ю. Каримова²

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

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва,

³ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва,

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет)», Москва

THE OVERLAP SYNDROME IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES. A LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT

E.A. Praskurnichiy^{1,3*}, M.Kh. Teunova², O.A. Balashova², S.V. Kulichenko⁴, D.Yu. Karimova²

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

²Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia,

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia,

⁴Sechenov University, Moscow, Russia

*E-mail: praskurnichey@mail.ru

Аннотация

К группе аутоиммунных заболеваний печени относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Наряду с ними в клинической практике встречаются синдромы аутоиммунного перекреста. В статье представлен клинический случай развития цирроза печени в исходе перекрестного синдрома АИГ в сочетании с ПСХ. В обзоре рассматриваются причины болезни, клинические проявления, изменения лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследования, тактика ведения больных. Важно отметить, что цирроз печени в исходе АИГ и ПСХ имеет весьма неблагоприятный прогноз. Лечение носит комплексный характер и должно быть направлено на профилактику и лечение осложнений, кровотечений, повышение качества жизни.

Ключевые слова: цирроз печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, перекрестный синдром, трансплантация печени.

Abstract

The group of autoimmune liver diseases includes autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), and primary sclerosing cholangitis (PSC). Besides, in clinical practice one can meet syndromes of the autoimmune overlap. The authors describe a clinical case when liver cirrhosis has resulted from the overlap syndrome of AIH and PSC. In the review, the authors analyze causes of the disease, clinical manifestations, changes in laboratory and instrumental testing, patient management tactics. It is important to underline that liver cirrhosis resulting of AIH and PSC overlap has rather poor prognosis. The management of the disease is a comprehensive one and should be directed to preventing and treating complications and bleedings. The disease care should be aimed to bring better quality of life of patient as well.

Key words: hepatic cirrhosis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome, liver transplantation.

Ссылка для цитирования: Праскурничий Е.А., Теунова М.Х., Балашова О.А., Куличенко С.В., Каримова Д.Ю. Перекрестные синдромы при аутоиммунных заболеваниях печени. Обзор данных литературы и описание клинического случая. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 97-102.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Обязательным условием постановки диагноза является

отсутствие признаков вирусных и метаболических болезней печени. Этиология АИГ неизвестна, но основным патогенетическим механизмом, вероятно, являются иммунологические реакции, направленные против печеночных антигенов организма хозяина [1].

Клиническая картина АИГ разнообразна и варьирует от симптомокомплекса острого и фульминантного гепатита до асимптоматических форм. Может наблюдаться латентное прогрессирование заболевания до стадии цирроза печени. По данным EASL (European Association for the Study of the Liver), до половины детей и до трети взрослых пациентов имеют сформированный цирроз к моменту манифестации клинической симптоматики. Утомляемость и миалгии считаются наиболее частыми симптомами, но асимптомное начало наблюдается у трети больных. К характерным симптомам АИГ также относят астенизацию, анорексию, снижение массы тела, аменорею, артралгию, лихорадку. Примерно в 40 % случаев АИГ дебютирует как «острый гепатит с желтухой», которому предшествуют анорексия, тошнота и гриппоподобные симптомы. Более чем у половины больных с АИГ первыми и доминирующими в клинической картине признаками выступают внепеченочные системные проявления, которые нередко носят множественный характер, а наиболее часто среди них встречается суставной синдром [1].

Один из вариантов дебюта АИГ — лихорадочный синдром с внепеченочными проявлениями. При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие лихорадки, слабости, повышенной утомляемости, болей в правом подреберье, признаков желтухи, асцита, варикозно-расширенных вен пищевода, аменореи у женщин, гинекомастии у мужчин, телеангиэктазий, внепеченочных проявлений (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, сахарный диабет и др.), отсутствие в анамнезе недавнего приема гепатотоксичных препаратов. Для поздней стадии заболевания характерны специфические симптомы поражения печени — проявления портальной гипертензии и печеночной недостаточности [1].

Диагностика АИГ включает сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр (выявление иктеричности кожи и склер, телеангиэктазий, гепато- и спленомегалии, болезненность при пальпации в правой подреберной области). Лабораторная диагностика включает проведение общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови (с оценкой уровней АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, фракций билирубина, альбумина, общего холестерина, креатинина, мочевины, глюкозы, Na, K, ферритина, церулоплазмина), коагулограммы (МНО, ПВ), гамма-глобулина, IgG (имеет значение обнаружение повышения IgG, особенно при отсутствии цирроза печени (ЦП), а также изолированное повышение IgG при нормальных IgA и IgM), определение маркеров гепатитов В (HBsAg), С (anti-HCV), D (anti-HDV) [2]. Ключевым этапом диагностики АИГ является определение аутоантител. Наиболее характерными маркерами АИГ являются антитела к гладким мышцам (анти-SMA), ан-

тинуклеарные антитела (ANA) и антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти- LKM-1) [3]. Для выявления признаков поражения печени проводят УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, непрямую эластографию печени (фиброскан) [2].

Целью терапии АИГ является достижение и поддержание полной клинико-лабораторной и гистологической ремиссии АИГ. Достижение ее позволяет сдерживать развитие ЦП и его осложнений, а в ряде случаев — добиться регресса симптоматики. Лечение глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами (азатиоприном — АЗА) на протяжении последних десятилетий является «краеугольным камнем» терапии, направленной на достижение ремиссии. Выделяют индукционную иммуносупрессивную терапию, направленную на скорейшее достижение биохимической ремиссии, и длительную поддерживающую терапию для достижения и сохранения гистологической ремиссии.

Учитывая прогрессирующий характер АИГ, иммуносупрессивную терапию рекомендовано проводить всем пациентам с АИГ любой степени активности. Лечение не требуется пациентам, достигшим стабильной полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако частота рецидивов после отмены терапии составляет 50–80% в зависимости от длительности наблюдения [4]. Разработаны схемы иммуносупрессивной терапии — индукционной и поддерживающей. Британское общество гастроэнтерологов (British Society of Gastroenterology) рекомендует первоначальное лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут с последующим постепенным снижением до 10 мг/сут в течение 2–3 мес (по мере снижения уровня трансаминаз). Как правило, спустя несколько недель после установления диагноза назначают азатиоприн (1–2 мг/кг в сутки). Конечной целью лечения при АИГ является достижение полной нормализации уровня трансаминаз, IgG и снижение воспалительной активности в печени. Отсутствие снижения активности АЛТ и АСТ — плохой прогностический признак [5].

На стадии цирроза печени в исходе АИГ показано обследование 1 раз в 6 мес, включающее оценку уровня α -фетопротейна и проведение УЗИ печени. У четверти пациентов отмечается повышение уровня α -фетопротейна на момент постановки диагноза; это отражает наличие воспалительного процесса печени и редко ассоциировано с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [6].

Также одним из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний является первичный склерозирующий холангит (ПСХ), представляющий собой хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к фор-

мированию мультифокальных билиарных стриктур и развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Изолированные изменения внутрипеченочных желчных протоков встречаются редко [7].

Этиология ПСХ неизвестна. Предполагается, что его патогенез опосредован иммунологическими реакциями, риск заболевания связан с носительством гаплотипов HLA-A1, HLA-B8 и HLA-DR3. Воспаление желчного эпителия сопровождается некрозом и развитием фиброза, что приводит к вторичным изменениям протоков и повреждению паренхимы. ПСХ у большинства пациентов неуклонно прогрессирует и приводит к терминальной стадии заболевания печени [6].

Ранние симптомы холестатических заболеваний печени обычно неспецифичны. Пациенты чаще всего жалуются на повышенную утомляемость и кожный зуд, который наиболее четко указывает на возможное холестатическое заболевание печени. При обследовании выявляются симптомы холестаза: желтуха (окрашивание склер и эпидермиса в желтый цвет как результат повышения уровня билирубина в крови, потемнение мочи), следы расчесов из-за кожного зуда, ксантомы и ксантелазмы вследствие локального отложения холестерина и липидов в коже (реже).

Самый частый биохимический признак ПСХ — повышение уровня ЩФ. В то же время нормальный уровень ЩФ при наличии характерной клинической симптоматики не исключает диагноза ПСХ. Нередко может быть повышен уровень трансаминаз — в 2-3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), а содержание сывороточного билирубина часто в пределах нормы. У 61 % пациентов повышен уровень IgG, как правило, в 1.5 раза от ВГН. У больных ПСХ обнаруживаются различные антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA) — в 26-94 %, антинуклеарные (ANA) — в 8-77 %, антигладкомышечные (ASMA) — в 0-83 %. Для установления диагноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется [5, 8-11]. Многообразие морфологических изменений при ПСХ обусловлено неравномерностью поражения желчных протоков и служит препятствием для широкого использования биопсии печени. Применение этого метода наиболее оправдано в случае ПСХ малых протоков, при подозрении на аутоиммунный перекрестный синдром ПСХ/АИГ [12].

При вовлечении в процесс общего желчного и печеночного протоков определяется расширение по типу дивертикулообразных выпячиваний, с неровными контурами, деформацией, с множественными зонами сужения. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) является «золотым стандартом» диагностики ПСХ [4, 12]. По данным метаанализа, проведенного М. Dave и соавт., чувстви-

тельность и специфичность МРХПГ в диагностике в ПСХ составляют 86 и 94% соответственно. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) рассматривается как дополнительный, уточняющий метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и БП невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано [12].

В ряде случаев возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики между ПСХ и вторичным склерозирующим холангитом. Для верификации диагноза ПСХ необходимо прежде всего исключить причины вторичного склерозирующего холангита: предшествующие операции на желчных путях, холангиолитиаз и карциному желчных путей.

Основным вариантом лечения является прием препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в дозах 15-20 мг/кг в сутки, которая значительно снижает явления холестаза, но не оказывает доказанного влияния на выживаемость больных ПСХ. ГКС и другие иммуносупрессанты рекомендуются только больным с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ.

Перекрестный синдром АИГ/ПСХ представляет собой иммуноопосредованное заболевание и характеризуется гистологическими чертами АИГ и типичными для ПСХ изменениями на холангиограммах. Примерно у 7-14 % пациентов с АИГ при визуализации желчных протоков определяются признаки ПСХ и у 1-54 % пациентов с ПСХ выявляются признаки АИГ. В случаях доминирования АИГ уже в начале могут одновременно проявляться симптомы обоих заболеваний, но нередко проявления ПСХ манифестируют спустя несколько лет после дебюта АИГ. Данный синдром следует заподозрить у больных АИГ, которые плохо отвечают на иммуносупрессивную терапию. Для исключения ассоциации с ПСХ пациентам детского и юношеского возраста с диагнозом АИГ настоятельно рекомендуется проведение МРХПГ [6].

В случаях доминирования ПСХ характерно стабильное повышение уровня трансаминаз и наличие серологических признаков аутоиммунного процесса (повышенные титры ANA, ASMA и уровень IgG). Снижение активности трансаминаз в ответ на назначение стероидов косвенно подтверждает наличие АИГ, однако более убедительное подтверждение перекрестного синдрома получают по данным биопсии печени. Прогноз у таких больных лучше, чем при изолированном ПСХ, но хуже, чем при АИГ. Рекомендуется проведение комбинированной терапии препаратами УДХК, преднизолоном и азатиоприном. На терминальных стадиях заболевания показана трансплантация печени [1, 3, 5, 9, 13].

Ключевой проблемой современной гепатологии является ведение пациентов с ЦП. По заключению

экспертов ВОЗ, ЦП — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. ЦП является финальной стадией ряда заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее серьезным относятся следующие: печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит (с инфицированием асцитической жидкости или без такового), гепаторенальный синдром, синдром гиперспленизма, тромбоз портальной и селезеночных вен, ГЦК [8,14, 15].

Пациенты с ЦП предъявляют жалобы на сонливость, слабость, повышенную утомляемость (при выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печеночную энцефалопатию), кожный зуд, иктеричность склер и слизистых оболочек, узелки языка, потемнение мочи (как правило, свидетельствует о печеночной недостаточности), увеличение живота в объеме за счет скопившейся жидкости (при большом ее количестве создается картина «напряженного асцита»), вздутие пупка. Также пациенты обращают внимание на расширение вен передней брюшной стенки в виде «головой медузы», кровоточивость десен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния, синячки в местах инъекций вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме. Рвота с примесью крови, мелена, ректальные кровотечения из варикозно-расширенных вен наблюдаются при поздних стадиях цирроза печени [5].

Основными диагностическими обследованиями при ЦП являются ОАК с определением уровня тромбоцитов, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, фракции билирубина, альбумин, железо, холестерин, креатинин, глюкоза, ферритин, концентрация калия и натрия), коагулограмма с определением протромбинового времени, МНО, определение α -фетопротеина и маркеров вирусных гепатитов В, С, D. При выявлении последних следует провести соответствующие вирусологические исследования. Также очень важно определение группы крови и резус-фактора. Из инструментальных методов диагностики обязательными являются ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки, ЭГДС, тест связывания чисел [16].

Терапевтическая стратегия предполагает ревизию всего арсенала медикаментозного лечения, получаемого пациентом, отмену гепатотоксичных препаратов, этиотропную терапию (противовирусную терапию при вирусной этиологии ЦП, отказ от приема спиртных напитков при алкогольной этиоло-

гии ЦП, что во многих случаях способствует замедлению прогрессирования и даже регрессу заболевания), базисную патогенетическую терапию (например, преднизолон и азатиоприн при ЦП в исходе АИГ, D-пеницилламин при циррозе в исходе болезни Вильсона–Коновалова, УДХК при ПБЦ, адеметионин при алкогольном ЦП), терапию осложнений ЦП, а также их первичную и вторичную профилактику. Кроме того, необходима профилактика ряда инфекций — вирусных гепатитов, бактериальных инфекций (сепсиса, менингита, пневмонии и др.), осложнений ОРВИ посредством своевременной антибактериальной терапии, а также вакцинации [17].

В целях демонстрации проблемных вопросов, связанных с диагностикой и инициацией терапии больным с наличием признаков перекрестных синдромов при аутоиммунных заболеваниях печени, приводим клиническое наблюдение.

Пациент А., 33 лет, из анамнеза известно о возникновении у него с 5-летнего возраста слабости, болей в животе, диареи до 5 раз в сутки, выявлении повышения сывороточных трансаминаз. Диагноз на тот момент поставлен не был. С 24-летнего возраста стал отмечать жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью крови. Проведена колоноскопия, по данным которой поставлен диагноз язвенного колита с поражением дистальных отделов толстой кишки. Назначена терапия месалазином внутрь 1.5 г/сут, преднизолоном 25 мг/сут с последующей отменой, УДХК в дозе 15 мг на 1 кг массы тела (в связи с выраженным холестатическим компонентом — уровни ЩФ и ГГТ составили соответственно 182.7 и 180.5 Е/л). Спустя 4 года в связи с обострением язвенного колита (жидкий стул до 5 раз в сутки с примесью крови и слизи, боли в нижних отделах живота, повышение АЛТ — 116 Е/л, АСТ — 93.2 Е/л, ЩФ — 292 Е/л, ГГТ — 250 Е/л) госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. На основании клинико-лабораторных данных и результатов повторного эндоскопического исследования поставлен диагноз: аутоиммунный гепатит с холестатическим синдромом умеренной степени активности. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение. Было рекомендовано продолжить терапию месалазином внутрь в дозе 1.5 г/сут, УДХК 1000 мг/сут.

Через год впервые была проведена МРХПГ, при которой выявлены признаки первичного склерозирующего холангита (заключение: МР-признаки склерозирующего холангита. S-образная деформация шейки желчного пузыря, удлинение и сегментарное с перетяжками сужение пузырного протока). При проведении позитронно — эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ КТ) не выявлено метаболически активных очаговых изменений в брюшной полости. Получал препараты УДХК, адеметионин, меса-

лазин, ферментные препараты. В последующие года проводилось неоднократное стационарное лечение по месту жительства, во время которого существенного улучшения состояния пациент не отмечал (аутоантитела и онкомаркеры не исследовались, МРХПГ в динамике не проводилась). В 2017 г. при очередном обследовании по месту жительства впервые диагностирована спленомегалия, расцененная как проявление гиперспленизма. Поставлен диагноз: цирроз печени в исходе ПСХ, класс А по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия: спленомегалия.

В январе 2018 г. проходил стационарное лечение в одной из московских клиник. По результатам обследования выявлены гипохромная анемия (Hb 128 г/л, ЦП 0.71), повышение СОЭ (58 мм/ч), гиперпротеинемия (общий белок 94.8 г/л), явления цитолиза (АСТ 136 Е/л, АЛТ 293 Е/л; прямой билирубин 42.9 мкмоль/л) и холестаза (ЩФ 853 Е/л, ГГТ 523 Е/л, общий билирубин 20.3 мкмоль/л), IgA 3.75 г/л, IgM 1.99 г/л, IgG 26.35 г/л. По данным УЗИ: гепатомегалия, спленомегалия. Пациенту был поставлен диагноз: цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью, в исходе аутоиммунного гепатита в сочетании с первичным склерозирующим холангитом высокой степени активности с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия). Язвенный колит, тотальная форма, низкой степени активности. Была подобрана терапия: метилпреднизолон 24 мг/сут (что привело к существенному снижению активности печёчных ферментов), урсофальк 1000 мг/сут, месалазин 2.4 мг/сут, омепразол 20 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут.

В ноябре 2018 г. проводится стационарное лечение в Центре хирургии и трансплантации в ФМБЦ им. А.И.Бурназяна (ЦХиТ) для решения вопроса о трансплантации печени. Выписан из стационара с диагнозом: цирроз печени в исходе первичного склерозирующего холангита. MELD 16. Чайлд-Пью В (7 баллов). Осложнение: портальная гипертензия. Варикозное расширение вен (ВРВП) 3 степени. Подготовлен к трансплантации печени, поставлен в лист ожидания печени. В связи с наличием родственного донора планировалась трансплантация от родственного донора. Пациент был выписан в относительно удовлетворительном состоянии для выполнения плановой операции.

При поступлении в отделение общей терапии ФМБЦ им. А.И.Бурназяна в феврале 2019 г., по данным осмотра состояние больного средней степени тяжести; обращают на себя внимание желтушность кожных покровов и слизистых, увеличение печени и селезенки (+5 и +4 см соответственно). При обследовании: гипохромная анемия (Hb 69 г/л, эритроциты 3.06×10^{12} /л, ЦП 0.72), увеличение СОЭ (45 мм/ч), гиперпротеинемия (общий белок 102.4 г/л), креатинин 54 мкмоль/л, билирубин общий 63.9 мкмоль/л,

билирубин прямой 58.9 мкмоль/л, АЛТ 197.4 Е/л, АСТ 206.6 Е/л, ГГТ 596 Е/л, ЩФ 856.5 Е/л, ферритин 14.6 нг/мл, IgG 37.29 г/л, IgA 7.54 г/л, АЧТВ 43.7 с, протромбиновый индекс 36%, МНО 2.03., фибриноген 5.5 г/л.

По данным ЭГДС: варикозно-расширенные вены пищевода 3 степени, хронический неатрофический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. По данным колоноскопии выявлен язвенный колит умеренной степени активности процесса. Гистологически: хронический минимальноактивный колит. При УЗИ органов брюшной полости, эластографии: признаки диффузных изменений паренхимы печени с выраженным повышением ее жесткости. Утолщение стенок и неоднородное содержимое холедоха. Фрагментарное расширение внутрипеченочных протоков. Признаки портальной гипертензии. Регионарная лимфаденопатия. Спленомегалия. Повышение жесткости селезёнки.

Получал следующий объем лечения: УДХК 250 мг, панкреатин 10 тыс. ЕД, карведилол 6.25 мг, омепразол 20 мг, орнитин 5 г, преднизолон 30 мг/сут (пациент был консультирован гепатологом, с учетом высокой активности гепатита был назначен преднизолон 30 мг/сут на 4 нед с последующим снижением дозы до поддерживающей — 10 мг/сут), месалазин 2.4 г. На фоне лечения общее состояние пациента улучшилось — значительно уменьшилась общая слабость, улучшились гемодинамические показатели крови: Hb 98 г/л, билирубин общий 49.7 мкмоль/л, билирубин прямой 43.6 мкмоль/л, ГГТ 512 Е/л. Диагноз при выписке: цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита в сочетании с первичным склерозирующим холангитом. Класс В по Чайлд-Пью. Гепатоспленомегалия. Портальная гипертензия: ВРВП 3 степени. Рецидивирующие кровотечения из варикозно-расширенных вен. Хроническая постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Осложнение: печеночная энцефалопатия 1 степени.

В связи с варикозным расширением вен пищевода 3 степени проведено эндоскопическое лигирование последних.

В период с 27.02.2019 по 11.03.2019 г. находился в хирургическом отделении в связи открывшимся толстокишечным кровотечением. Проводились переливание одногруппных препаратов крови, инфузионная, гемостатическая, витаминная, симптоматическая терапия. По причине высокого риска возобновления кровотечения колоноскопия не проводилась.

С 14.05.2019 по 13.08.2019 г. находился в ЦХиТ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна с целью трансплантации печени от близкородственного донора. 20.05.2019 г. проведена гепатэктомия, ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора. Пациенту за период госпитализации проводи-

лась гепатопротекторная, гастропротекторная, антикоагулянтная, диуретическая, антибактериальная, симптоматическая терапия. За период пребывания в хирургическом отделении пациент перенес тяжелое острое почечное повреждение сочетанного генеза (преренальное, нефротоксичные препараты). 20.06.2019 г. пациенту был установлен перманентный диализный катетер. В тот же день у пациента появились позывы к рвоте, отметил слабость, временное отсутствие движения в левой верхней и нижней конечностях, отмечено снижение уровня сознания, в связи с чем был переведен в отделение реанимации, осмотрен неврологом, выполнена МРТ головного мозга – данных о наличии ОНМК не получено. В дальнейшем состояние купировалось самостоятельно, движение в конечностях в полном объеме восстановлено. Проводилась гемодиализация 4 ч 3 раза в неделю. 03.07.2019 г. введен в программу гемодиализа, было выполнено дренирование гематомы брюшной полости, на фоне проводимой консервативной терапии (антибактериальная, гепатопротекторная, иммуносупрессивная, симптоматическая) и местного лечения отмечена положительная динамика. Осуществлялся контроль диализной терапии. По данным лабораторных методов исследования от 11.09.2019 г.: креатинин 176 мкмоль/л, мочевины 15.2 ммоль/л, общий белок 77.1 г/л, альбумин 46.4 г/л. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия со снижением Hb до 94 г/л, тромбоцитопения $98 \times 10^9/\text{л}$. Диурез около 1.5 л. Программный гемодиализ с 03.07.2019 по 12.09.2019 г. Учитывая уровень креатинина, мочевины, электролитов крови, в продолжении диализного лечения не нуждался.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение и неблагоприятный прогноз у пациентов с циррозом печени в исходе перекрестного синдрома АГ и ПСХ, что свидетельствует о важности своевременной диагностики и правильно подобранной терапии пациентам с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература

1. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром // М.: Анахарсис. – 2015. – С. 176. [Leuschner U. Autoimmune liver diseases and overlap syndrome // М.: Anakharsis. – 2015. – P. 176. In Russian].
2. Грегорио Г.В., Портмана Б., Рид Ф. Гепатология. – 2010. – Т. 25. – С. 541–547. [Gregorio G.V., Portmana B., Rid F. Hepatology. – 2010. – V. 25. – P. 541–547. In Russian].
3. Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Аутоиммунный гепатит // С-Пб.: Типография «Телер». – 2015. – С. 4. [Rajhel'son K.L., Marchenko N.V., Baranovskij A.Ju. Autoimmune hepatitis. S-Pb.: Tipografija «Teler»; – 2015. – P. 4.]
4. Винницкая Е. В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (по материалам Российского консенсуса 2017 г.) //Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №. 2. – С. 12–18 [Vinnickaja E.V. et al. Modern questions in diagnostic and treatment of autoimmune hepatitis. Terapevticheskij arhiv. – 2018. – V.

90. – №2. – P. 12–18. In Russian].

5. Ивашкин В. Т., Буюверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста //М.: М-Вест. – 2001. – Т. 102. – С. 112. [Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician // Moscow: M-Vesti. – 2011– P. 112. In Russian].
6. Джоши Д., Кин Д., Бринд Э. Наглядная гепатология //Пер. с англ. ЮО Шульпековой под ред. ЧС Павлова. Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С. 103. [Dzhoshi D., Kin D., Brind J. Visual hepatology. //Moscow: GeOTAR- Media. – 2018 – P.103. In Russian].
7. Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Барановский А.Ю. Первичный склерозирующий холангит //С.-Пб. – 2015 – С. 2–3. [Rajhel'son K.L., Pazenko E.V., Baranovskij A.Ju. Primary sclerosing cholangitis //S.-Pb. – 2015 – P. 2–3. In Russian].
8. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. //М.: «М-Вест», – 2005 – С. 536. [Ivashkin V.T. Liver and bile ducts diseases: manual for doctors. 2 ed. // Moscow: M-Vesti. – 2005 – P. 536. In Russian].
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз. Руководство для врачей. //М.: СИМК. – 2012 – С. 176. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N. Cholestasis: manual for doctors. //Moscow: SIMK. – 2012 – P. 176. In Russian].
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство: Пер. с англ. //М.: Гэотар Медицина. – 1999 – С. 864. [Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver biliary system: manual: Russian transl. Moscow: Gjeotar Medicina. – 1999 – P. 864. In Russian]
11. Carey E. J., Lindor K. D. (ed.). Cholestatic liver disease. – Springer New York, 2014. – P. 188.
12. Винницкая Е. В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.) //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 2. [Vinnickaja E.V. et al. Modern questions of diagnostic and treatment of primary sclerosing cholangitis // Terapevticheskij arhiv. – 2019. – № 2. – P. 9–15. In Russian].
13. Vergany D., Mieli- Vergani G. Autoimmune hepatitis and PSC connection //Clin Liver Dis. – 2008 – P. 187–203.
14. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №. 4. – С. 71–102. [Ivashkin V.T. et al. Clinical guidelines of The Russian gastroenterological association and The Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis // Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. – 2016. – 26(4). – P. 71–102. In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
15. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве Здравоохранения в РФ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2004. – № 3. – С. 4–9. [Ivashkin V.T. About the state of organization of medical care for patients with digestive diseases in Russian Federation: Report to the Board of the Ministry of Health in the Russian Federation // Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. – 2004. – № 3 – P. 4–9. In Russian].
16. Протоколы заседаний Экспертного совета РЦПЗ (Республиканский центр развития здравоохранения) // МЗСР РК. – 2015 – С. 8. [Protokols of meetings of the Expert Council of the Republican center for health development. – 2015 – P. 8. In Russian].
17. Маевская М. В., Федосына Е. А. Лечение осложнений цирроза печени //Методические рекомендации для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. МЕДпресс-информ. – 2012. [Maevskaja M.V., Fedos'ina E.A. Treatment of liver cirrhosis. Guidelines for doctors edited by academician of the Russian Academy of medical Sciences //MEDpress-inform. – 2012. In Russian].

Практические вопросы применения эмолентов в ведении пациентов с ксерозом кожи: резолюция совета экспертов России, Казахстана и Республики Беларусь

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, В.П. Адашкевич, А.Л. Бакулев, Г.Р. Батпеннова, Э.В. Введенская, Е.И. Вовк, Е.В. Донцова, М.Б. Дрожжина, О.Г. Елисютина, В.А. Заборова, Ю.В. Кениксфест, Ю.С. Ковалёва, Л.П. Котрехова, М.М. Кохан, О.И. Летяева, Ю.В. Максимова, Ю.И. Матушевская, А.В. Миченко, О.Б. Немчанинова, О.Ю. Олисова, К.Б. Ольховская, Д.В. Романов, О.А. Сидоренко, И.О. Смирнова, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Е.С. Феденко, А.Н. Хлебникова, И.Л. Шливко, С.Н. Щава, А.И. Якубович, М.А. Якушин

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Адашкевич В.П., Бакулев А.Л., Батпеннова Г.Р., Введенская Э.В., Вовк Е.И., Донцова Е.В., Дрожжина М.Б., Елисютина О.Г., Заборова В.А., Кениксфест Ю.В., Ковалёва Ю.С., Котрехова Л.П., Кохан М.М., Летяева О.И., Максимова Ю.В., Матушевская Ю.И., Миченко А.В., Немчанинова О.Б., Олисова О.Ю., Ольховская К.Б., Романов Д.В., Сидоренко О.А., Смирнова И.О., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Феденко Е.С., Хлебникова А.Н., Шливко И.Л., Щава С.Н., Якубович А.И., Якушин М.А. Практические вопросы применения эмолентов в ведении пациентов с ксерозом кожи: резолюция совета экспертов России, Казахстана и Республики Беларусь. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 103-115.

5-6 июня 2021 года в Москве прошел совет экспертов на тему: «Практические вопросы применения эмолентов в ведении пациентов с ксерозом кожи». Совет приурочен к началу имплементации в клиническую практику новой линейки эмолентов Бепантен®-Derma, предназначенных для применения при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся развитием сухой кожи. Сопровождаются развитием сухой кожи. Сопровождение также стало площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области лечения сухости кожи. Целью совета являлось обсуждение следующих вопросов:

- основные принципы ведения пациентов с ксерозом кожи;
- характеристики «идеального» эмолента для ведения пациентов с ксерозом кожи;
- применение новых средств линейки Бепантен®-Derma у пациентов с сухой кожей.

В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, косметологии, клинической фармакологии, аллергологии, а также представители других смежных специальностей из России, Республики Беларусь и Казахстана. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы патогенеза ксероза кожи различной этиологии выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов и месте эмолентов в клинической практике. Были внесены предложения о дальнейших об-

разовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме сухой кожи.

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КСЕРОЗА КОЖИ

Ксероз (син. ксеродермия) - патологическое состояние, при котором наблюдается повышенная сухость кожи, что сопровождается ощущением зуда и стягивания. Основную роль в формировании ксеродермии играет нарушение кожного барьера с развитием дегидратации и делипидизации рогового слоя эпидермиса при уменьшении содержания в нем воды на 10% и более, когда нарушается функция эпидермальных ферментов, обеспечивающих образование компонентов натурального увлажняющего фактора и формирование липидов рогового слоя. При ксерозе кожи также отмечается снижение функции сальных и потовых желез и, как следствие, уменьшение влаги в эпидермисе и дерме, потеря эластичности кожи, склонность к появлению трещин. Нарушается также процесс кератинизации эпидермиса, что приводит к структурным изменениям в кератиноцитах, формированию неполноценных клеток и нарушению их взаимосвязи, шелушению. Эластичность кожи уменьшается, сухость становится клинически очевидной и значимой. На тяжесть ксероза могут оказывать влияние генетика

человека, факторы окружающей среды, старение, этнос и некоторые другие факторы [1,2].

Ксероз может представлять собой самостоятельное явление либо сопровождать другие патологические состояния. Причиной ксероза может быть врожденная несостоятельность эпидермального барьера с возможным развитием дерматологической патологии, в частности, атопического дерматита, ихтиоза, контактных дерматитов, некоторых видов экземы и др. Ксероз развивается и на фоне целого ряда заболеваний, таких как эндокринные (сахарный диабет, тиреодит), онкологические, орфанные заболевания. Приобретенная сухость часто является следствием неправильного ухода за кожей, воздействия химически агрессивных и климатических факторов, местного или системного применения ряда медикаментов и т.д. Отдельная категория — физиологические ксерозы младенческого и старческого возраста [3].

Ксероз может протекать как транзиторное состояние, обусловленное, например, кратковременным воздействием климатических или иных агрессивных факторов, а может прогрессировать и приобретать хронический характер [6–8].

Распространенность ксероза, по отдельным оценкам, не зависит от пола и составляет около 30% у лиц трудоспособного возраста и превышает 50% у лиц 65 лет и старше [4,5]. Чаще всего в процентном соотношении ксероз возникает у детей и пожилых людей, что обусловлено физиологическими особенностями эпидермиса — его неполной сформированностью в детстве и дегенеративными процессами в старости.

У людей трудоспособного возраста ксероз развивается реже. Основными причинами сухости кожи в этом возрасте являются: наследственная предрасположенность, дерматологические заболевания, воздействие негативных факторов окружающей среды, профессиональные вредности и побочные эффекты некоторых лекарственных средств.

Ксероз оказывает неблагоприятное влияние на здоровье и качество жизни человека. В зависимости от тяжести и локализации ксероза пациент может испытывать физический дискомфорт различной степени выраженности и неудовлетворенность своим внешним видом, что негативно сказывается на повседневной деятельности и социальном взаимодействии. Выраженная сухость кожи может провоцировать развитие обострений или усугублять течение имеющихся дерматозов. В этой связи представляется крайне важным регулярный и полноценный уход за кожей, и своевременное лечение ксероза.

Прогрессирование ксероза сопровождается рядом симптомов и морфологических изменений в

коже, выраженность которых и определяет степень тяжести этого состояния. Для успешного лечения ксероза необходимо определять степень его выраженности. Существует значительное количество опросников и оценочных шкал, направленных на оценку выраженности симптоматики и качества жизни пациентов с дерматозами, с учетом которых возможно оценивать и симптомы ксероза (Dermatological Life Quality Index, Skindex 17, Freiburg Life Quality Assessment, Patient Benefit Index и др.), однако ни один из них не является специализированным для этого состояния. Одной из последних разработок в данной области является опросник Xerosi-meter. В опроснике учитывается выраженность таких клинических проявлений ксероза, как шелушение кожи, трещины, эритема и зуд, а также площадь поражения. На основе результатов опроса с использованием Xerosi-meter можно оценить степень выраженности течения заболевания, его прогноз и рассчитать потребность пациента в количестве наружного смягчающего средства (эмоленга) для купирования ксероза в течение месяца [6].

Обсуждая особенности состояний кожи, ассоциированных с ее сухостью, эксперты из России, Казахстана и Республики Беларусь отметили следующие общие моменты:

- Климатические факторы - длительные и выраженные отрицательные температуры воздуха в зимний период, а также высокие температуры в летний период в сочетании с очень низкой влажностью (на территориях с континентальным и резко континентальным климатом) повышают риск развития сухости кожи.
- Личностные факторы - недостаточное внимание к состоянию кожи большинством людей, в особенности, мужчин, лиц зрелого и пожилого возраста, недостаточное понимание важности купирования ранних проявлений сухости кожи.
- Распространенность бытовых традиций, оказывающих негативное влияние на состояние кожи — применение агрессивных средств гигиены (хозяйственное мыло и другие виды щелочных моющих средств и т.д.), использование устаревших средств по уходу за кожей с недоказанной эффективностью (самый яркий пример — применение «детского» крема для увлажнения кожи) и т.д.
- Профессиональные вредности, способствующие развитию ксероза кожи, в профессиях с повышенным риском развития ксероза (промышленное производство, добыча ресурсов, здравоохранение, бытовые услуги

(парикмахеры, мастера салонов маникюра и др.) и т.д.), уделяется недостаточное внимание к условиям труда в отношении предупреждения развития ксероза как профессиональной патологии. У людей, работающих в областях, ассоциированных с повышенным риском развития сухости кожи, не распространено понимание важности профилактики ксероза.

Резюмируя вышесказанное, эксперты указывают, что в России, Казахстане и Республике Беларусь культура ухода за кожей недостаточно развита и нуждается в популяризации. Большинство людей без дерматозов не осознают важности профилактики ксероза или не считают необходимым ухаживать за кожей при развитии сухости.

ПАТОГЕНЕЗ КСЕРОЗА

Ключевую роль в регуляции гидратации кожи играет роговой слой (РС). РС является наружным слоем кожи и представлен 15–20 слоями корнеоцитов, располагающихся в липидном матриксе и связанных корнеодесмосомами. Эффективное функционирование РС зависит от его физической целостности, состояния водно-липидной мантии, качественного и количественного состава липидов межклеточного матрикса, компонентов натурального увлажняющего фактора, которые образуются в процессе дифференцировки эпидермиса и формирования рогового слоя. Нарушение функционирования РС приводит к увеличению

трансэпидермальной потери воды, уменьшению образования увлажняющих факторов и липидов рогового слоя, их качества. Ксероз как самостоятельное хроническое состояние является результатом прогрессирования дисфункции рогового слоя и накопления патологических изменений, среди которых ключевую роль играет нарушение дифференцировки клеток эпидермиса. У пациентов с дерматозами (атопический дерматит, ихтиоз и т.д.) ксероз является симптомом и следствием патогенеза этих заболеваний [9,1]. Современное представление о механизме развития хронического ксероза как самостоятельного состояния (возникающего не на фоне дерматозов) предполагает т.н. «патогенетические звенья развития сухости кожи» [11]:

1. Дегидратация рогового слоя, вызванная эндогенными или экзогенными причинами.
2. При потере воды на 10% и более - нарушение функции/денатурация ключевых ферментов эпидермиса и важнейших структурных белков, в частности, филагтрина.
3. Нарушение образования и снижение уровня натурального увлажняющего фактора и липидов межклеточного матрикса.
4. Снижение барьерной функции эпидермиса.
5. Проникновение патогенов и раздражителей.
6. Развитие субклинического воспаления с образованием провоспалительных факторов.
7. Нарушение дифференцировки эпидермиса и образование неполноценных структурных элементов.

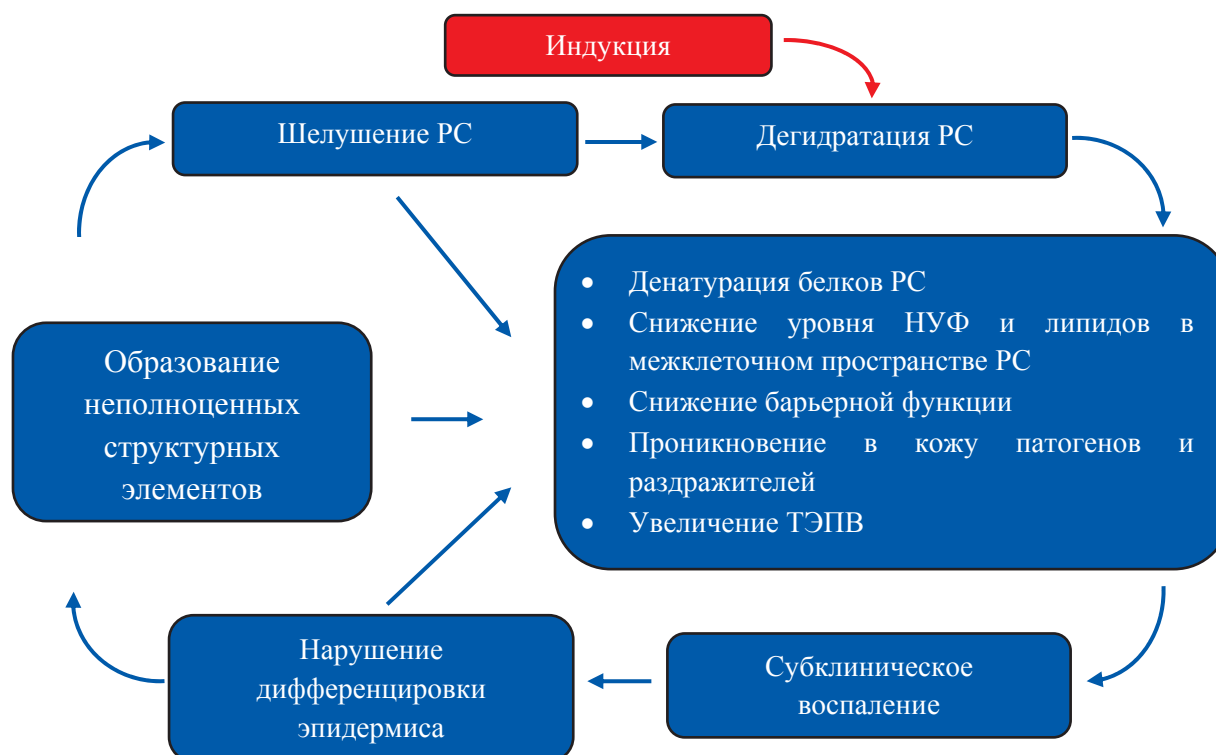


Рис. 1. Патогенетические звенья сухости кожи.

Примечания: РС – роговой слой; ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды; НУФ – натуральный увлажняющий фактор.



Рис. 2. Прямые и опосредованные дерматотропные биологические эффекты декспантенола.

8. Дальнейшая дегидратация рогового слоя (см. рис. 1).

В ряде случаев стимулом патологических событий могут быть врожденные дефекты функционирования ферментов рогового слоя и аномалии дифференцировки эпидермиса, как это бывает при атопическом дерматите или вульгарном ихтиозе, которые развиваются вследствие генетических дефектов белка филагрина.

Каждое из звеньев патогенеза может являться предпосылкой для еще большей дегидратации кожи, таким образом формируется патологический замкнутый круг. Попытки физиологического самовосстановления кожного барьера индуцируют формирование гиперпролиферативного состояния, которое проявляется нарушением дифференцировки кератиноцитов (незрелые, не способные формировать полноценные межклеточные контакты и т.д.) и усугублением дегидратации и десквамации рогового слоя [11].

Очевидно, что помимо устранения этиологических факторов, приводящих к сухости, лечение ксероза должно быть направлено и на коррекцию патогенетических механизмов, в первую очередь, на подавление воспаления и нормализацию процессов дифференцировки эпидермиса.

ТЕРАПИЯ КСЕРОЗА КОЖИ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

История лечения сухой кожи начинается с самого зарождения медицины. Археологические исследования в Египте, колыбели медицины, показали, что уже в эпоху фараонов существовали увлажняющие средства, при этом их состав различался в зависимости от финансовых возможностей пациента. Первыми средствами для купирования сухости кожи служили животные жиры, растительные масла (оливковое масло, касторовое, миндальное), тальк и некоторые другие [12].

Важным событием в разработке новых средств для лечения ксероза стало открытие в 1931 г. пантотеновой кислоты (витамина B5) и выпуск в 1944 г. лекарственных препаратов линейки Бепантен® (таблетки, раствор для инъекций и мазь) на ее основе. Действующим веществом средств Бепантен® является декспантенол, предшественник витамина B₅ с широким спектром дерматотропных биологических эффектов (см. рис. 2).

ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ КСЕРОЗА

Переходя к принципам ведения пациентов с ксерозом, необходимо признать, что в настоящий момент отсутствуют обобщенные клинические ре-

комендации по критериям диагностики и лечению пациентов с ксерозом (L85.3 по МКБ-10).

Существуют рекомендации, посвященные лечению сухой кожи при отдельных дерматологических заболеваниях, однако ксероз как самостоятельная патология до сих пор не рассмотрен.

Например, лечение ксероза подробно рассмотрено в Европейских, а также Российских клинических рекомендациях по лечению атопического дерматита, в которых предполагается обязательное применение увлажняющих и смягчающих средств — эмолентов. Эмоленты относятся к средствам базисной терапии атопического дерматита [13,14]. При легком течении атопического дерматита эмоленты могут применяться в качестве монотерапии. При среднетяжелом и тяжелом течении эмоленты являются частью комбинированной терапии и должны применяться в составе поддерживающего лечения и профилактики обострений [15,16].

Целями назначения эмолентов при ксерозе кожи являются [17,18]:

- 1) уменьшение симптомов ксероза;
- 2) восстановление барьерной функции кожи;
- 3) подавление воспаления;
- 4) пролонгирование ремиссии основного заболевания;
- 5) уменьшение частоты рецидивов;
- 6) стероид-сберегающий эффект;
- 7) улучшение переносимости терапии основного заболевания.

Следует отметить, что выделяют понятия «эмоленты» и «эмоленты плюс».

«Эмоленты» — это средства, в составе которых не содержится фармакологически активных веществ а входят только базовые компоненты без самостоятельной терапевтической активности: растительные масла, парафины, мочевины и т.д.

Таблица 1

Классификация активных ингредиентов в составе средств ухода за кожей

Группа	Механизм действия	Примеры
Увлажнители		
НУФ (натуральный увлажняющий фактор)	Связывает и удерживает воду в коже	Мочевина, производные молочной кислоты, пирролидин карбоновая кислота, аминокислоты (аланин, аргинин, цитруллин, глицин, гистидин, лейцин, лизин, серин, треонин), неорганические соли и др.
Другие увлажняющие факторы и привлекающие воду агенты	Гидрофильные и гигроскопичные вещества, которые связывают и/или улучшают распределение воды и уменьшают трансэпидермальную потерю воды	Глицерин, глицерил глюкозид, гиалуроновая кислота, гликозаминогликаны, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль/макрогол, бутиленгликоль и др.
Пленкообразующие вещества (окклюзивы)		
Минеральные масла (смеси углеводородов)	Образуют гидрофобную пленку на поверхности кожи, уменьшая потерю воды	Вазелин, жидкий парафин, воск, микрокристаллический озокерит
Силиконовые масла	Образуют тонкую гидрофобную полуюкклюзионную (проницаемую для водяного пара) пленку на поверхности кожи	Диметикон, симетикон, полисилоксан, циклометикон
Липидовосполняющие		
Липиды (природные масла, жиры и воски; синтезированные липиды, аналогичные природным)	Пополнение пула липидов для межклеточного липидного матрикса. Масла, жиры и воски также образуют гидрофобную пленку на поверхности кожи	Церамиды, стерин, производные холестерина, сквален, триглицериды, свободные жирные кислоты. Полиненасыщенные омега-6 жирные кислоты (линолевая кислота, -линоленовая кислота), фитостерин и стерин для образования липидов кожного барьера - входят в состав масел примулы вечерней, виноградных косточек, канол, льняного семени, бурачника, ши, жожоба, подсолнечного, сафлорового, миндального. Ланолин, пчелиный воск и др.
Успокаивающие кожу, противовоспалительные		
Природные и синтезированные вещества	Подавляют секрецию медиаторов воспаления. Связывает свободные радикалы и/или способствует заживлению ран	Ликохалкон А, глицирризиновая кислота, декспантенол, экстракт овса, бисабол, витамины А, Е, В ₃ (ниацинамид), экстракт лесного ореха
Противозудные		
Природные и синтезированные вещества	Действуют как местные анестетики, уменьшают боль и/или активируют холодовые рецепторы	Полидоканол, ментол, камфора, ментоксипропандиол, N-пальмитоилэтаноламид, дубильные вещества и др.

«Эмоленты плюс» содержат, помимо вспомогательных веществ, биологически активные компоненты (растительного или бактериального происхождения, реже — синтетического), проявляющие терапевтические эффекты и действующие в синергизме с вспомогательными [13]. Примером таких соединений могут быть:

- провитамины, в частности декспантенол;
- сапонины;
- флавоноиды;
- бактериальные лизаты (напр., *Aquaphilus dolomita* или *Vitreoscilla filiformis*);
- и другие.

При выборе эмолента для терапии ксероза необходимо обращать внимание на полный состав средства. Рекомендуется использование комплексных средств, оказывающих несколько эффектов и действующих в синергии на основные этапы патогенеза ксероза [16]. Основные группы активных компонентов в составе средств по уходу за кожей приведены в таблице 1.

Средства, применяемые обычно для ухода за сухой кожей, зачастую не имеют в составе необходимых активных веществ, воздействующих на патогенез ксероза и/или включают в себя избыток индифферентных компонентов. Очевидно, что состав универсального и оптимального средства для ухода за кожей должен обеспечивать воздействие на все звенья патогенеза ксероза, разрывая замкнутый патогенетический круг в его ключевых точках [4,19], а именно:

- снижение ТЭПВ;
- повышение уровня НУФ;
- предотвращение избыточной десквамации рогового слоя;
- облегчение зуда;
- противовоспалительный эффект;
- снижение потери липидов липидного матрикса;
- восстановление дифференцировки эпидермиса.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КСЕРОЗА

В настоящее время в дерматокосметике для лечения и профилактики ксероза используется множество ингредиентов, но далеко не все они влияют на патогенез ксероза. Так, например, минеральные масла образуют пленку на поверхности кожи, которая препятствует трансэпидермальной потере воды, но при этом нарушает кожное дыхание, что может лишь усугублять ситуацию.

Важное значение при выборе эмолентов имеет и количество компонентов, воздействующих на разные элементы патогенеза ксероза. На рис. 1

видно, что элементы патогенеза образуют большие и малые циклы, поэтому воздействие на одно звено патогенеза может быть недостаточным для прерывания процесса формирования ксероза, так как ксероз может поддерживаться за счет альтернативных путей, что подводит к идее о необходимости применения средства, которое оказывало бы воздействие на все основные патогенетические звенья формирования сухости кожи. Результатом разработки данного направления стала концепция «пяти ключевых компонентов» оптимального эмолента [1,20].

КОНЦЕПЦИЯ «ПЯТИ КЛЮЧЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ» ОПТИМАЛЬНОГО ЭМОЛЕНТА

Концепция «пяти ключевых компонентов» основывается на упомянутой ранее схеме патогенетических звеньев ксероза и предлагает включение в состав оптимального эмолента для коррекции сухости кожи ингредиентов, направленных на устранение всех патогенетических факторов ксероза.

Концепция создавалась в качестве основы для разработки новых средств, принципиально отличающихся от большинства существующих благодаря:

- воздействию на патогенез ксероза, а не простому купированию отдельных симптомов;
- комплексному составу, воздействующему на все звенья патогенеза, что обеспечивает универсальность средства и синергизм между его компонентами.

Под пятью ключевыми компонентами предполагается понимать следующие группы веществ (некоторые компоненты могут быть отнесены сразу к нескольким группам) [1,20]:

- **увлажняющий агент, хумектант** (например, глицерин, мочевины, пропиленгликоль, гиалуроновая кислота) — необходим для увлажнения РС, восполняет недостаточность функции НУФ. В зависимости от молекулярной массы может либо увлажнять самые верхние слои (гиалуроновая кислота), либо проникать в более глубокие слои РС (мочевина, глицерин);
- **пленкообразующие вещества** (например, ланолин, вазелин, другие минеральные и растительные масла) — восполняют дефицит липидов кожи в наружных слоях РС, образуют гидрофобную пленку, которая уменьшает ТЭПВ за счет окклюзионного эффекта;
- **смягчающие компоненты/эмоленты** (церамиды, жирные кислоты, изопропилизостеарат) — проникают в глубокие слои РС, вос-

Состав и свойства действующих компонентов средств Бепантен®-Derma - Repair Complex

Компоненты и их биологические эффекты
Средство, поддерживающее регенерацию и дифференцировку эпидермиса
Декспантенол Является хорошо известным регенерирующим средством, поддерживает формирование и дифференцировку эпидермиса, синтетические процессы и все виды обмена в эпидермальных клетках, дает противовоспалительный эффект, увлажняет кожу. Декспантенол доказано облегчает большинство основных симптомов ксероза — сухость, грубость, шелушение, зуд, эритему и трещины [1,21–24]
Увлажняющий компонент (хумектант)
Глицерин Является основным увлажняющим компонентом (хумектантом) средств Бепантен®-Derma. Абсорбирует (из дермы и окружающей среды) и удерживает воду в роговом слое [1,27]
Липиды
Масла ши и арганы, сквалан Растительные многокомпонентные масла, в состав которых входят липиды (линолевая кислота, линоленовая кислота, триглицериды) и другие компоненты (фитостеролы, тритерпены (сквалан) и фенольные соединения). Фитостеролы, линолевая кислота, линоленовая кислота и триглицериды оказывают барьерное увлажняющее действие (окклюзионный эффект), замедляя ТЭПВ, а тритерпены, линолевая кислота, линоленовая кислота и фенольные соединения дают противовоспалительный и успокаивающий эффект [28].
Смягчающие компоненты/эмоленты
Изопропилизостеарат Эфир изостеариновой кислоты и изопропанола, обладает свойствами физиологического липида. Встраивается в липидный матрикс РС, способствует нормализации фазового состояния липидного матрикса, повышает стабильность липидного матрикса, способствуя формированию орторомбической организации липидов), повышает гидратацию РС, снижает проницаемость эпидермиса и уменьшает ТЭПВ [29]
Противозудный / успокаивающий компонент
Ниацинамид Способствует восстановлению эпидермального барьера (стимулирует синтез керамидов и компонентов липидного матрикса), снижает ТЭПВ, оказывает успокаивающее действие, дает противовоспалительный эффект [25,26]

Примечание: РС — роговой слой; ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.

полняют дефицит естественных липидов, способствуют восстановлению оптимального состава и структуры липидного матрикса, восполняют дефицит липидного компонента корнеоцитов;

- **противозудные/успокаивающие компоненты** (например, ниацинамид, сквалан) — позволяют предотвратить или облегчить зуд, тем самым предотвращая расчесывание кожи и нарушение её физической целостности;
- **многофункциональные средства, поддерживающие регенерацию и дифференцировку эпидермиса** (например, декспантенол) — ключевой фактор воздействия на патогенез ксероза, позволяют усилить эффекты остальных компонентов эмолента, стимулируют регенерацию и нормальную дифференцировку кератиноцитов.

Предложенные компоненты обеспечивают воздействие на все звенья патогенеза ксероза, приведенные на рис. 1, что должно предотвратить дальнейшее прогрессирование сухости кожи, восстановить нормальную работу РС и стимулировать физиологические механизмы восстановления кожного барьера.

Логика концепции была поддержана участниками совета экспертов. В качестве дополнительной

положительной характеристики концепции эксперты указали на отсутствие чрезмерности в числе «необходимых» компонентов — это важно, поскольку с ростом числа ингредиентов может возрасти риск побочных эффектов. Помимо риска развития естественных аллергических реакций, индивидуальных для каждого человека, необходимо учитывать также повышенную реактивность кожи пациентов с ксерозом в целом, что повышает риск непереносимости при применении многокомпонентных средств.

ЭМОЛЕНТЫ ЛИНЕЙКИ Бепантен®-Derma

Практическое воплощение концепции «пяти ключевых компонентов» реализовала компания Байер, разработав и сделав доступной для клинического применения в Российской Федерации обновленную линейку средств Бепантен®-Derma, состав которых обеспечивает оптимальное увлажнение, восстановление эпидермального барьера, уменьшение кожного зуда и раздражимости кожи, обеспечивает регенерацию и нормальную дифференцировку эпидермиса.

В состав средств Бепантен®-Derma входят все рекомендуемые компоненты оптимального эмолента. Соотношения компонентов идеально подо-

браны друг к другу, таким образом, вместе они образуют восстанавливающий комплекс для кожи - Repair Complex (табл. 2).

Таким образом, компоненты средств Бепантен®-Derma за счет комплексного и синергетического воздействия на эпидермис обеспечивают влияние на все основные проявления сухой кожи — снижают ТЭПВ, предотвращают потерю липидов, стимулируют их синтез, способствуя реализации барьерной функции, оказывают противовоспалительный эффект, нормализуют дифференцировку эпидермиса, восстанавливают нормальную структуру и состав липидного матрикса, снижают шелушение и зуд, стимулируют регенерацию эпидермиса.

Совет специалистов также подтвердил важную роль декспантенола как исторически основного компонента всех средств Бепантен®. Среди его многочисленных функций декспантенол компенсирует снижение гидратации за счет увеличения содержания воды, а также за счет благоприятного воздействия на молекулярную текучесть липидных ламелей рогового слоя. Еще одна ключевая особенность декспантенола - его стимулирующее действие на регенерацию эпидермиса за счет усиления дифференцировки кератиноцитов. Также хорошо известно противовоспалительное действие декспантенола. Описанные эффекты особенно важны для долгосрочного решения проблемы ксероза благодаря прерыванию замкнутого патогенетического цикла сухой кожи.

Благодаря своему комплексному эффекту средства линейки Бепантен®-Derma могут рассматриваться в качестве универсальных средств для базового ухода за кожей при ксерозе любой степени независимо от преобладания отдельных звеньев патогенеза и наличия сопутствующих дерматозов.

В обновленную линейку эмоленгов Бепантен®-Derma на сегодняшний день входят следующие средства:

- Лосьон для тела **Бепантен®-Derma Восстановление баланса**. Применяется при ксерозе легкой степени выраженности для ежедневного ухода за сухой и чувствительной кожей, склонной к раздражению, при возрастном ксерозе.
- Лосьон для тела **Бепантен®-Derma Восполнение липидов**. Применяется при выраженном ксерозе. Обеспечивает интенсивный уход за очень сухой и чувствительной кожей.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Клиническая эффективность лосьонов Бепантен®-Derma была изучена в нескольких контролируемых клинических исследованиях.

В пилотном открытом контролируемом исследовании [32] приняли участие лица европейского и азиатского происхождения ($n=15$) с сухостью кожи 1-3-й степени. Лосьон Бепантен®-Derma наносили 2 раза в сутки на кожу голени в течение 3 недель, та же область голени другой ноги каждого участника служила в качестве контрольной зоны. Для определения различных аспектов функции кожи использовали ряд традиционных и недавно разработанных биофизических инструментальных методов, а также визуальную оценку состояния кожи.

Результаты показали, что за 3 недели применения средства степень сухости в области применения снизилась в среднем на 1,5 балла ($p<0,001$) по 4-балльной шкале общей оценки сухости кожи (англ. overall dryness skin score, ODSS) по которой 0 — отсутствие ксероза, 4 — выраженный ксероз кожи, в то время как в контрольной зоне достоверных изменений не произошло.

Инструментальная оценка гидратации кожи с помощью корнеометрии и измерения электрического сопротивления кожи продемонстрировала, что гидратация кожи в области применения лосьона Бепантен®-Derma статистически значимо улучшилась и превзошла уровень гидратации контрольной зоны.

В области применения лосьона Бепантен®-Derma также отмечено увеличение толщины РС по отношению к толщине слоя десквамирующих корнеоцитов (отношение РС к десквамирующим корнеоцитам составило 3,05), в то время как в контрольной зоне толщина РС осталась значительно более тонкой (отношение РС к десквамирующим корнеоцитам составило 0,29).

Содержание липидов в РС в области нанесения лосьона Бепантен®-Derma возросло, а в контрольной — снизилось. Изменился и качественный состав липидного матрикса — длина липидных структур (ламелей) возросла, повысился уровень холестерина, свободных жирных кислот и церамида 6, при этом в контрольной зоне состав липидного матрикса остался на прежнем уровне.

Полученные результаты демонстрируют, что даже в течение 3-недельного применения лосьон Бепантен®-Derma оказывает положительное влияние сразу на несколько патогенетических звеньев сухости кожи и приводит к уменьшению ксероза.

Еще одно проспективное открытое внутрииндивидуальное сравнительное исследование лосьона Бепантен®-Derma **Восстановление баланса** [33] проводилось в течение 28 дней у 42 здоровых участников с сухой и чувствительной кожей. Лосьон наносился на кожу одного предплечья, а симметричная зона другого предплечья служила контролем. В исследовании изучали влияние лосьона на

гидратацию РС, уровень ТЭПВ, биомеханические свойства кожи и содержание липидов в РС, а также переносимость лосьона кожей после однократного и продолжительного ежедневного применения. К концу эксперимента были показаны улучшение степени гидратации кожи на 64% ($p < 0,001$), снижение ТЭПВ на 11,0% по сравнению с исходным уровнем ($\approx 1,87 \text{ г/м}^2/\text{ч}$; $p = 0,003$), что указывает на улучшение барьерной функции кожи, а также статистически значимое повышение содержания холестерина и свободных жирных кислот в РС наряду с улучшением эластичности кожи. Также была отмечена хорошая переносимость лосьона — не было зафиксировано ни одного системного или местного нежелательного явления, связанного с тестируемым средством.

Согласно опросу участников исследования, 88% порекомендовали бы это средство друзьям, 88% сообщили, что применение средства приводит к видимому улучшению внешнего вида кожи, а 90% указали на то, что лосьон *Бепантен®-Derma Восстановление баланса* уменьшает зуд и успокаивает кожу сразу же после нанесения.

Лосьон *Бепантен®-Derma Восполнение липидов* также изучался в контролируемом исследовании с аналогичным дизайном в течение 28 дней ($n=42$) [33]. К концу исследования степень гидратации возросла на 72%. Уровень ТЭПВ в области нанесения лосьона *Бепантен®-Derma Восполнение липидов* в течение всего периода наблюдения был статистически значимо ниже, чем в контрольной области.

Участники исследования также прошли опрос, согласно результатам которого 88% порекомендовали бы это средство друзьям, 90% сообщили, что применение средства приводит к видимому улучшению внешнего вида кожи и 86% указали на то, что Бепантен®-Derma уменьшает зуд и успокаивает кожу сразу же после нанесения.

Эффективность лосьона *Бепантен®-Derma Восстановление баланса* у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа ($n=40$) была изучена в исследовании Н. Stettler et al., 2020 [34]. Лосьон наносился на все тело кроме лица 1 раз в день в течение 14 суток. К концу 2-й недели степень гидратации кожи участников возросла на 24%, зуд уменьшился на 95% (практически у всех участников зуд прекратился), ТЭПВ снизилась на 16%. Приемлемость лосьона была высоко оценена всеми участниками как очень хорошая. Аналогичным образом, переносимость лосьона кожей, оцененная дерматологом, у всех участников была оценена как очень хорошая. За исключением одного кратковременного (5 мин) случая легкого зуда, не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события,

которое считалось связанным с применением лосьона Бепантен®-Derma. Лосьон хорошо переносился подавляющим большинством пациентов.

Таким образом, линейка средств Бепантен®-Derma, основанная на самых последних исследованиях в области ксероза кожи, может явиться универсальным средством базового ухода за кожей и лечения таких пациентов.

В ходе обсуждения возможности применения средств линейки Бепантен®-Derma экспертами были выделены следующие положительные черты средств линии Бепантен®-Derma:

- имеют универсальный и сбалансированный состав, в который входят все самые необходимые компоненты для увлажнения кожи, при этом не имеют избытка компонентов, что могло бы негативно сказываться на переносимости таких средств;
- полимодальность эффекта эмолентов Бепантен®-Derma позволяет использовать их в качестве ежедневного базового средства ухода за кожей, в том числе у пациентов с дерматозами;
- универсальность линейки обусловлена наличием отдельной формы для чувствительной и сухой кожи, а также формы для чувствительной и очень сухой кожи, предназначенных для нанесения на все тело.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе обсуждения участники совета выявили накопившиеся проблемы в области организации медицинской помощи пациентам с ксерозом:

- несмотря на распространенность данной патологии и длительную историю ее изучения этот вопрос по-прежнему остается нерешенным, что обусловлено отсутствием всеобщего признания ксероза в качестве распространенной и значимой медицинской проблемы, требующей единых подходов к диагностике и тактике ведения таких пациентов;
- уделяется недостаточно внимания проблемам увлажнения кожи как со стороны многих врачей-специалистов, так и со стороны самих пациентов.

Оценивая средства Бепантен®-Derma, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности применения данных средств. Было отмечено, что имеющиеся исследования проведены по высоким стандартам и подтверждают способность средств Бепантен®-Derma восстанавливать кожный барьер и уменьшать выраженность симптомов сухости кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперты пришли к следующим выводам:

1. **Необходима популяризация важности ухода за кожей среди пациентов.** Совет экспертов рекомендует расширение представлений людей о бытовых ситуациях, в которых рекомендовано профилактическое применение средств по уходу за кожей. Особое внимание необходимо уделить категории пациентов среднего и старшего возраста, так как возрастные изменения кожи неизбежно сопровождаются ксерозом.

2. **Эмоленты рекомендованы** для ухода за сухой кожей **в любом возрасте** и могут применяться в качестве базовых средств при **ксерозе любой этиологии**, в том числе при возрастном, профессиональном, вызванном климатическими факторами, а также при ксерозе, связанном с различными дерматологическими и общими заболеваниями.

3. **Концепция «пяти ключевых компонентов»** оптимального эмолента имеет научное обоснование, подразумевает включение в себя 5 важнейших компонентов: увлажняющих средств, липидов, смягчающих средств-эмолентов, успокаивающих средств и средств, улучшающих дифференцировку эпидермиса.

4. **Новая линейка Бепантен®-Derma** разработана на основе концепции «пяти ключевых компонентов» и включает в себя Repair Complex: декспантенол, глицерин, ниацинамид, изопропиллизостеарат, масла ши, органы и сквалан. Лосьоны Бепантен®-Derma воздействуют на причины сухости **во всех слоях эпидермиса**, не только увлажняют, но также восстанавливают кожный барьер и уменьшают симптомы **воспаления и зуд**. Декспантенол как ключевой компонент усиливает дифференцировку кератиноцитов и снижает воспаление, что особенно важно для долгосрочного решения проблемы ксероза благодаря прерыванию замкнутого патогенетического цикла развития сухой кожи.

5. **Средства Бепантен®-Derma** могут рассматриваться в качестве универсальных средств для базового ухода при ксерозе любой степени за счет комплексного воздействия на все звенья патогенеза сухой кожи.

6. Члены совета экспертов рекомендовали **продолжить расширение линейки** и сделать доступными для пациентов России, Республики Беларусь и Казахстана остальные косметические средства, существующие в настоящее время в странах Европы, включая очищающие гели и средства для лица. Рекомендовано продолжить проведение исследований для получения новых клинических данных в реальной клинической практике и у различных групп пациентов для расширения области применения новой линейки средств Бепантен®-Derma.

7. Требуется повышение информированности врачей смежных специальностей (аллергологов, эндокринологов, онкологов, врачей общей практики, терапевтов, геронтологов, химиотерапевтов и др.) по проблеме сухой кожи.

8. Рекомендована разработка обучающих программ для специалистов-дерматологов и методических руководств по ведению пациентов с ксерозом кожи с последующим внедрением на уровне кафедр дерматологии в РФ.

9. Требуется создание клинических рекомендаций по ведению пациентов с ксерозом. Разработка единых клинических рекомендаций и/или стандартов оказания медицинской помощи позволит улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов с ксерозом.

СПИСОК УЧАСТНИКОВ

Круглова Л.С. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

Львов А.Н. д.м.н., профессор, руководитель отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА УДП РФ; главный научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва;

Аравийская Е.Р. д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Руководитель последипломного цикла обучения по косметологии для врачей. Консультант Санкт-Петербургского Института Красоты «ГАЛАКТИКА». Член Совета Директоров Европейской Академии Дерматологии и Венерологии (EADV). Член Европейских комитетов по лечению Акне, Розацеа и Активной Косметике. Почетный член Общества Франции и Сербии, Санкт-Петербург;

Адаскевич В.П. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ВГМУ, председатель Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов, Беларусь;

Бакулев А.Л. д.м.н. профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов;

Батпенова Г.Р. Главный внештатный дерматолог МЗ РК, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом иммунологии АО Медицинский Университет Астана», Президент объединения «Казахстанская Ассоциация дерматовенерологов и дерматокосметологов». Член Евро-

пейской Академии Дерматологии и Венерологии и член Международного Общества дерматологии, Казахстан, Нур-Султан;

Введенская Э.В. к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Ярославского ГМУ, Ярославль;

Вовк Е.И. к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им А.И. Евдокимова, клинический фармаколог, Москва;

Донцова Е.В. д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Воронежского Государственного Медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж;

Дрожжина М.Б. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров;

Елисютина О.Г. д.м.н., в.н.с. отделения иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва;

Забонова В.А. д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и реабилитации ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Заведующий лабораторией спортивной адаптации НИУ МФТИ, Москва;

Кениксфест Ю.В. д.м.н., доцент, заведующая отделением хронических дерматозов для взрослых, ведущий научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург;

Ковалёва Ю.С. д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по дерматовенерологии Министерства здравоохранения Алтайского края, Барнаул;

Котрехова Л.П. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

Кохан М.М. д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург;

Летяева О.И. д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава России», главный редактор «Южно-Уральского медицинского журнала», Челябинск;

Максимова Ю.В. д.м.н., профессор, заведующая медико-генетическим отделом Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра, заведующая кафедрой медицинской генетики и биологии НГМУ, главный генетик Новосибирской области, Новоси-

бирск;

Матушевская Ю.И. к.м.н., главный врач ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Московская область;

Миченко А.В. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА УДП РФ, Москва;

Немчанинова О.Б. д.м.н., профессор зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии НГМУ, Новосибирск;

Олисова О.Ю. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, директор клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, Москва;

Ольховская К.Б. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва;

Романов Д.В. д.м.н., психиатр, психотерапевт, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Первого МГМУ им. Сеченова, Москва;

Сидоренко О.А. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону;

Смирнова И.О. д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии СПбГУ, Санкт-Петербург;

Снарская Е.С. д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва;

Соколовский Е.В. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

Тамразова О.Б. д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии МИ ФНМО Российского Университета Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Москва;

Феденко Е.С. д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, заместитель главного редактора «Российского Аллергологического Журнала», Москва;

Хлебникова А.Н. д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Московская область;

Шлифко И.Л. д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ,

руководитель центра диагностики и лечения опухолей кожи Университетской клиники Приволжского Исследовательского Медицинского Университета, Нижний Новгород;

Щава С.Н. к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Волгоград;

Якубович А.И. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ИГМУ, академик РАЕН, Иркутск;

Якушин М.А. д.м.н., заведующий курсом гериатрии, профессор кафедры ОВП (семейной медицины) ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ Общественного здоровья им. Н.А. Семашко», доцент кафедры неврологии МОНИКИ, главный внештатный специалист МО по гериатрии, Москва;

Орловская И.А. Медицинский советник, Дивизион Consumer Health, АО «Байер», Москва;

Соколов К.А. Руководитель Медицинского и Клинического отдела Россия, Украина, страны СНГ, Дивизион Consumer Health, АО «Байер», Москва;

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Совет Экспертов был организован при поддержке компании Байер. Сотрудники Медицинского отдела компании Байер имели возможность ознакомиться с текстом резолюции до публикации и оставить комментарии касательно продукции компании. Тем не менее, все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Proksch E. et al. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function // *J. Dermatolog. Treat. Taylor & Francis*, 2020. Vol. 31, № 7. P. 716–722. doi: 10.1080/09546634.2019.1607024. Epub 2019 Jun 19.
2. Юсупова Л.А., Мингазетдинова Н.И. Современное состояние проблемы сухой кожи // *Лечащий врач*. 2014. № 5. P. 41.
3. Проценко Т.В., Проценко О.А. Синдром сухой кожи в дерматологии: механизмы формирования и лечебно-косметический уход // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2009. Vol. 3. P. 62–65.
4. Augustin M. et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. Wiley Online Library*, 2019. Vol. 33, № 1. P. 147–150. doi: 10.1111/jdv.15157. Epub 2018 Jul 24.
5. Berger T.G., Shive M., Harper G.M. Pruritus in the older patient: a clinical review // *Jama. American Medical Association*, 2013. Vol. 310, № 22. P. 2443–2450. doi: 10.1001/jama.2013.282023
6. Augustin M. et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis—a position paper // *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft. Wiley Online Library*, 2019. Vol. 17. P. 3–33. doi: 10.1111/ddg.13906.
7. Halvarsson K., Loden M. Increasing quality of life by improving the quality of skin in patients with atopic dermatitis // *Int. J. Cosmet. Sci. Wiley Online Library*, 2007. Vol. 29, № 2. P. 69–83. doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00364.x.
8. Hahnel E., Blume Peytavi U., Kottner J. Associations of dry skin, skin care habits, well being, sleep quality and itch in nursing home residents: Results of a multicentre, observational, cross sectional study // *Nurs. open. Wiley Online Library*, 2019. Vol. 6, № 4. P. 1501–1509. doi: 10.1002/nop.2.351. eCollection 2019 Oct.
9. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J. The skin: an indispensable barrier // *Exp. Dermatol. Wiley Online Library*, 2008. Vol. 17, № 12. P. 1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
10. Bouwstra J.A., Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state // *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes. Elsevier*, 2006. Vol. 1758, № 12. P. 2080–2095. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.06.021.
11. Rawlings A. V, Matts P.J. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle // *J. Invest. Dermatol. Elsevier*, 2005. Vol. 124, № 6. P. 1099–1110. doi: 10.1111/j.1523-1747.2005.23726.x.
12. Miyahara R. Emollients // *Cosmetic Science and Technology*. 2017. P. 10.
13. Wollenberg A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2018. Vol. 32, № 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
14. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2020.
15. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. 2013.
16. Eichenfield L.F. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71, № 1. P. 116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9.
17. Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. England*, 2012. Vol. 26, № 8. P. 1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
18. Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71, № 2. P. 327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030. Epub 2014 May 9.
19. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. // *Skin Pharmacol. Physiol. Switzerland*, 2008. Vol. 21, № 2. P. 75–80. doi: 10.1159/000112957. Epub 2008 Jan 11.
20. Proksch E., Lachapelle J. The management of dry skin with topical emollients—recent perspectives: Behandlung der trockenen Haut mit topischen Emulsionen—neue Entwicklungen // *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft. Wiley Online Library*, 2005. Vol. 3, № 10. P. 768–774. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05068.x.
21. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: New Insights // *Dermatology. Karger Publishers*, 2020. Vol. 236, № 6. P. 593–600. doi: 10.1159/000505291. Epub 2020 Jan 17.
22. Giménez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function // *Ski. Barrier Funct. Karger Publishers*, 2016. Vol. 49. P. 123–134. doi: 10.1159/000441588. Epub 2016 Feb 4.
23. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation // *J. Dermatolog. Treat. Taylor & Francis*, 2002. Vol. 13, № 4. P. 173–178. doi: 10.1080/09546630212345674.
24. Bahmer F. et al. Adjuvante Hautpflege mit den dexpanthenolhaltigen Formen von pH5-Eucerin // *Dt Derm.* 1997. Vol. 45, № 4. P. 366–373.
25. Wohlrab J., Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. // *Skin Pharmacol. Physiol. Switzerland*, 2014. Vol. 27, № 6. P. 311–315. doi: 10.1159/000359974. Epub 2014

Jun 27.

26. Tanno O. et al. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. // *Br. J. Dermatol. England*, 2000. Vol. 143, № 3. P. 524–531. doi: 10.1111/j.1365-2133.2000.03705.x.
27. Cohen S. et al. Water sorption, binding and solubility of polyols // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. The Royal Society of Chemistry*, 1993. Vol. 89, № 17. P. 3271–3275.
28. Lin T.-K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 1. doi: 10.3390/ijms19010070.
29. Caussin J., Gooris G.S., Bouwstra J.A. FTIR studies show lipophilic moisturizers to interact with stratum corneum lipids, rendering the more densely packed // *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2008. Vol. 1778, № 6. P. 1517–1524. doi: 10.1016/j.bbmem.2008.03.006. Epub 2008 Mar 18.
30. Okada K., Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. // *Ther. Apher. Dial. Off. peer-reviewed J. Int. Soc. Apher. Japanese Soc. Apher. Japanese Soc. Dial. Ther. Australia*, 2004. Vol. 8, № 5. P. 419–422. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00175.x.
31. Kim S.-K., Karadeniz F. Biological importance and applications of squalene and squalane. // *Adv. Food Nutr. Res. United States*, 2012. Vol. 65. P. 223–233. doi: 10.1016/B978-0-12-416003-3.00014-7.
32. Stettler H. et al. Targeted dry skin treatment using a multifunctional topical moisturizer. // *Int. J. Cosmet. Sci. England*, 2021. Vol. 43, № 2. P. 191–200. doi: 10.1111/ics.12680. Epub 2021 Jan 3.
33. Stettler H. et al. Performance and Tolerability of a New Topical Dexpanthenol-Containing Emollient Line in Subjects with Dry Skin: Results from Three Randomized Studies // *Cosmetics*. 2021. Vol. 8, № 1. doi.org/10.3390/cosmetics8010018
34. Stettler H. Performance, acceptability and Tolerability of a new dexpanthenol containing emollient in the care of dry skin in adult diabetics. // *EADV Virtual Congress*, October 28–31. 2020.

СЛУЧАЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНОЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

А.А. Казаков¹, П.А. Талызин^{1,2}, М.Н. Буланов¹, И.Н. Пасечник^{2*}, С.А. Бернс³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» ДЗ города Москвы,

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

A CASE OF MESENTERIC THROMBOSIS IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION receiving ORAL ANTICOAGULANTS FOR A LONG TIME

A.A. Kazakov¹, P.A. Talyzin^{1,2}, M.N. Bulanov², I.N. Pasechnik^{2*}, S.A. Berns³

¹City Clinical Hospital named after M. E. Zhadkevich, Moscow, Russia,

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

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

E.mail: pasigor@yandex.ru

Аннотация

В статье представлено клиническое наблюдение: возникновение тромбозомболического осложнения – мезентериального тромбоза – у больной с фибрилляцией предсердий, получавшей профилактические дозы апиксабана. Кроме того, пациентке ранее были выполнены криобаллонная абляция и кардионейроабляция. Разбираются причины возникновения осложнений и тактика дальнейшего ведения таких пациентов. Необходима клиническая настороженность врачей в отношении не только геморрагических, но и тромботических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбозомболические осложнения, апиксабан.

Abstract

The authors present a clinical case of thromboembolic complication-mesenteric thrombosis- in a patient with atrial fibrillation who took prophylactic doses of Apixaban for a long time. Besides, earlier the patient had cryoballoon ablation and cardioneuroablation. Causes of complications and the tactics of management of such patients are analyzed. Physicians should be clinically on the alert not only to hemorrhagic, but also to thrombotic complications in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, apixaban.

Ссылка для цитирования: Казаков А.А., Талызин П.А., Буланов М.Н., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Случай мезентериального тромбоза у больной с фибрилляцией предсердий на фоне длительного приема прямых оральных антикоагулянтов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 116-119.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности в мире. Ежегодно 17.5 млн людей умирают от ССЗ, причем большая часть этих летальных исходов потенциально предотвратима [1]. В 2020 г. опубликованы данные по статистике ССЗ в 52 странах, объединенных Европейским обществом кардиологов [2]. В этих странах за 2018 г. – последний год, доступный статистическому анализу, от заболеваний сердца и сосудов умерло 2.2 млн женщин и 1,9 млн мужчин, что составило 47% от всех летальных ис-

ходов у женщин и 39% – у мужчин. Среди заболеваний, являющихся причиной смерти, первое место у женщин и у мужчин занимает ишемическая болезнь сердца (18 и 17%, соответственно), а второе место – инсульт (12 и 8, соответственно).

В идеале следует выделять целевые группы пациентов высокого риска, требующие особого внимания и проведения активных мероприятий по снижению смертности. К таким группам относятся больные с часто встречающимися состояниями: тяжелой дислипидемией, резистентной арте-

риальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (ФП).

ФП является самым распространенным видом нарушения ритма сердца в мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения количество больных ФП к 2030 г. может увеличиться на 70% [3]. При ФП возможно образование тромбов в полости левого предсердия, чаще всего ушка левого предсердия, с последующим развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Смертность у больных на фоне ФП увеличивается в 1.5–2 раза [4]. В значительной степени увеличение смертности обусловлено большой частотой инсульта у больных с ФП [5].

Однако среди ТЭО возможно развитие и периферических артериальных тромбозов — следствий кардиоэмболий — артерий конечностей, кишечника и пр. Долгое время для профилактики ТЭО при ФП назначали оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (АВК) — варфарин. Вместе с тем использование АВК имеет целый ряд недостатков: трудности подбора дозы, необходимость лабораторного контроля, соблюдение диеты и пр. В настоящее время альтернативой АВК являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): прямой ингибитор тромбина — дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха — апиксабан и ривароксабан [6]. К преимуществам ПОАК необходимо отнести более высокую эффективность наряду с меньшим количеством кровотечений. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в реальной клинической практике ПОАК продемонстрировали не меньшую эффективность и, несомненно, более высокую безопасность по сравнению с АВК [7–10].

Однако, несмотря на разработанные схемы профилактики ТЭО, у больных ФП, получающих ПОАК, возможно возникновение как тромбозов, так и кровотечений. Зачастую пред клиницистом встает закономерный вопрос: какую тактику выбрать при развитии осложнений на фоне приема ПОАК? Ранее мы обсуждали возникновение кровотечений при назначении ПОАК и АВК [11, 12]. В настоящей публикации представлено клиническое наблюдение: развитие мезентериального тромбоза у больной, получавшей ПОАК по поводу ФП.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 63 лет, поступила в приемное отделение ГКБ им. М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы 11.12.2020 г. по каналам скорой медицинской помощи с предварительным диагнозом «острый живот».

Из анамнеза: заболела несколько часов назад, когда внезапно появились боли в правой подвздошной области на фоне пароксизма ФП, который купировался самостоятельно. Пациентка страдает артериальной гипертензией 3-й степени, нарушениями ритма сердца в виде ФП (пароксизмальная форма). Риск возникновения ишемического инсульта и системных тромбоэмболий по шкале CHA2DS2 VASc 2 балла. Длительное время принимала лозартан 25 мг 2 раза в сутки, соталол 40 мг 2 раза в сутки, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки. В 2004 г. перенесла холецистэктомию. В начале декабря 2020 г. были проведены криобаллонная абляция и кардионейроабляция, частота пароксизмов ФП уменьшилась. Последний прием апиксабана — за несколько часов до поступления в стационар.

При осмотре в приемном отделении: состояние средней тяжести, в сознании, адекватна, предъявляет жалобы на боли в околопупочной области. Кожные покровы обычной окраски, подкожный жировой слой развит умеренно, отеков нет, индекс массы тела 22.8 кг/м². Над поверхностью легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в 1 мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений равна частоте пульса на лучевой артерии — 82 в 1 мин, артериальное давление 130/90 мм рт.ст. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации — мягкий, болезненный в правой подвздошной области. Физиологические отправления в норме. В общем анализе крови и мочи без отклонений. При электрокардиографическом исследовании — ритм синусовый, ЧСС 84 в 1 мин, данных, указывающих на острую патологию, нет. Диагноз больной не совсем ясен, нельзя исключить острую хирургическую патологию в брюшной полости. Пациентка переведена в хирургическое отделение, где ей выполнено дообследование: рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Данных о наличии острой хирургической патологии не выявлено. По результатам УЗИ — гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

В отделении проводилось медикаментозное лечение: инфузия кристаллоидных растворов в объеме 800 мл, спазмолитическая и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной в течение 2 ч с отрицательной динамикой: боли стали интенсивней, приобрели схваткообразный характер, ЧСС 110–120 в 1 мин, АД 140/100 мм рт.ст. В анализах отмече-

но повышение числа лейкоцитов до $11.5 \times 10^9/\text{л}$. На консилиуме принято решение выполнить экстренную диагностическую лапаротомию.

Диагноз на операции: острая сосудистая недостаточность кишечника, сегментарный некроз сигмовидной кишки. Произведена резекция сигмовидной кишки по типу Гартмана, выведена колостомы. Повышенной кровоточивости во время операции не отмечено. При макроскопическом исследовании стенки толстой кишки выявлены множественные тромбы в капиллярах.

В дальнейшем интенсивное лечение и наблюдение больная получала в отделении реанимации: инфузионную терапию, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку, эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки.

Послеоперационный период осложнился инфекцией области хирургического вмешательства, эвентрацией кишечника. Больной были выполнены две релапаротомии, потребовалась реконструкция колостомы.

27.12.2020 состояние больной стабилизировалось, и пациентка была переведена в хирургическое отделение. В качестве антикоагулянта для профилактики ТЭО при ФП ей назначен дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки.

В дальнейшем больная была выписана под амбулаторное наблюдение хирурга и кардиолога. Через 6 мес пациентке планируется восстановить непрерывность кишечника.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись с системным ТЭО у больной 63 лет с пароксизмальной формой ФП, получавшей стандартные дозы ПОАК. Приходится констатировать, что в реальной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с различного рода тромбоэмболиями у пациентов с ФП. Предполагается, что число больных с ФП к 2060 г. увеличится более чем в 2 раза (по сравнению с 2010 г.) и достигнет 17 900 тыс. пациентов. Согласно этим расчетам, ФП будет встречаться у одного из четырех человек старше 40 лет [13, 14]. Обращает на себя внимание, что в описываемом нами клиническом случае у пациентки в анамнезе нет указаний на тромботические события (острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром) или эпизоды кровотечений. Кроме того, ТЭО возникло через несколько часов после пароксизма ФП. В то же время следует понимать, что мы не знаем истинную частоту пароксизмов ФП у пациентки, поскольку ФП нередко не диагностируется, так как протекает бессимптомно или пароксизмы аритмии отмечаются редко и их продолжительность не по-

зволяет зарегистрировать аритмию. Частота бессимптомной ФП в клинических исследованиях варьирует от 1.4 до 34.8% в зависимости от метода диагностики аритмии - наиболее часто ФП выявлялась при регистрации ритма с помощью имплантированных устройств [15].

Бессимптомная ФП значительно повышает риск инсульта и системных эмболий. Исследование ASSERT, проведенное у пациентов с артериальной гипертензией старше 65 лет с имплантированным двухкамерным кардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором, показало, что в период наблюдения в среднем в течение 2.5 лет у 18.8% пациентов развилась бессимптомная ФП. Риск инсульта и тромбоэмболии был в 3 раза выше у больных с бессимптомной ФП, длившейся более 24 ч по сравнению с теми, у кого не было ФП [16]. Пациентке ранее проводились криобаллонная абляция и кардионейроабляция, которые не предотвратили пароксизм ФП, по шкале CHA2DS2 VASc риск возникновения ТЭО был невысок. Приверженность к антикоагулянтной терапии (апиксабан) - высокая.

Резонно возникает вопрос: в чем причина возникновения ТЭО при соблюдении клинических рекомендаций пациенткой? Однозначно ответить на этот вопрос невозможно, как, впрочем, и исключить повторные случаи ТЭО. Лечащими врачами была проведена замена апиксабана на препарат с другим механизмом действия — дабигатран. Выбор антикоагулянта основан на хорошей антитромботической эффективности наряду с менее выраженным риском кровотечений по сравнению, в частности, с варфарином и ривароксабаном. Для ведения пациентки этот аспект был крайне важен, принимая во внимание недавно перенесенное оперативное вмешательство на желудочно-кишечном тракте. При назначении ПОАК в соответствии с Европейской инструкцией частота больших кровотечений в РКИ на фоне использования дабигатрана и апиксабана ниже, чем на фоне лечения варфарином, а число больших желудочно-кишечных кровотечений сопоставимо [9, 17].

При лечении ривароксабаном в сравнении с варфарином число больших кровотечений было сопоставимо, а риск больших желудочно-кишечных кровотечений был выше [8]. В реальной клинической практике наблюдается аналогичная тенденция: в национальном когортном исследовании, включавшем 52 476 пациентов с ФП, которым впервые назначены ПОАК, большие кровотечения на фоне применения дабигатрана наблюдались реже, чем на фоне ривароксабана, а различий частоты кровотечений на фоне дабигатрана и апиксабана не обнаружено [18].

Заключение

У больной, получавшей апиксабан на фоне пароксизма ФП, развился ТЭО – мезентериальный тромбоз. Ранее по поводу ФП пациентке была выполнена криобаллонная абляция и кардионейроабляция. Со слов больной, эпизодов тромботических или геморрагических осложнений не было. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении тромботических событий у больных с ФП, несмотря на приверженность к медикаментозному лечению. Кроме того, не до конца выработана тактика ведения таких пациентов после тромботического события. Перспективной является замена ранее применявшегося препарата на лекарственное средство с другим механизмом действия.

Литература

1. World Health Organization et al. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. – World Health Organization, 2013.
2. Timmis A. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (vol 41, pg 12, 2020) //European Heart Journal. – 2020. – V. 41. – №. 47. – P. 4507–4507. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
3. Zoni-Berisso M. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective //Clinical epidemiology. – 2014. – V. 6. – P. 213. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
4. Ambrosy A. P. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – V. 63. – №. 12. – P. 1123–1133. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
5. Kirchhoff P. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the European Stroke Organization (ESO) //Eur J Cardiothorac Surg. – 2016. – V. 50. – №. 5. – P. e1–e88doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Пасечник И. Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1 //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №. 2. – С. 72–75. [Pasechnik IN The use of new oral anticoagulants in surgery. Part 1 // Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2016. – №. 2. – P. 72–75. In Russian].
7. Connolly S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation //New England Journal of Medicine. – 2009. – V. 361. – №. 12. – P. 1139–1151. doi:10.1056/nejmoa0905561.
8. Patel M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation //New England Journal of Medicine. – 2011. – V. 365. – №. 10. – P. 883–891. doi:10.1056/nejmoa1009638.
9. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V., Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation //N Engl J Med. – 2011. – V. 365. – №. 11. – P. 981–992. doi:10.1056/nejmoa1107039.
10. Mazurek M. et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age: the GLORIA-AF registry programme //EP Europace. – 2020. – V. 22. – №. 1. – P. 47–57. doi:10.93/eurpace/euz278.
11. Пасечник И. Н. и др. Гематома гортаноглотки – редкий случай осложнения антикоагулянтной терапии //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – Т. 1. – С. 84–87. [Laryngopharyngeal hematoma - a rare complication of anticoagulant therapy //Kremlin Medicine Journal. – 2016. – V. 1. – P. 84–87. In Russian].
12. Бернс С. А. и др. Пероральные прямые антикоагулянты. Что делать при геморрагических осложнениях? //Терапия. – 2019. – Т. 5. – №. 6. – С. 100–104. [Berns S. A. et al. Oral direct anticoagulants. What to do in case of hemorrhagic complications? //Therapy. – 2019. – V. 5. – №. 6. – P. 100–104. In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2019.6.100–104.
13. Morillo C. A. et al. Atrial fibrillation: the current epidemic //Journal of geriatric cardiology: JGC. – 2017. – V. 14. – №. 3. – P. 195. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.
14. Lloyd-Jones D. M. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study //Circulation. – 2004. – V. 110. – №. 9. – P. 1042–1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
15. Jones N. R. et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence //European heart journal. – 2020. – V. 41. – №. 10. – P. 1075–1085. doi:10.1093/eurheartj/ehz834.
16. Van Gelder I. C. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT [published online ahead of print March 1, 2017] //Eur Heart J. doi. – V. 10. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
17. Lip G. Y. H. et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran //Thrombosis and haemostasis. – 2014. – V. 112. – №. 05. – P. 933–942.
18. Rutherford O. C. W. et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study //European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2020. – V. 6. – №. 2. – P. 75–85.

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРА РЕАБИЛИТАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Е.В. Гусакова^{1,2}, Г.А. Ткаченко^{1*}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

COMPREHENSIVE REHABILITATION OF CANCER PATIENTS IN THE REHABILITATION CENTER OF A MULTIPROFILE HOSPITAL

E.V. Gusakova^{1,2}, G.A. Tkachenko^{1*}

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

Благодаря современным методам лечения онкологических больных улучшилась их выживаемость. Но у большинства больных имеются нарушения различных функций, возникающие вследствие противоопухолевого лечения, что снижает качество жизни, поэтому реабилитация является обязательной частью лечения онкологических больных.

Реабилитация носит комплексный, мультидисциплинарный характер и включает в себя физические методы, кинезитерапию, психологическую и нутритивную поддержку. Основной целью реабилитации на каждом этапе является предотвращение или уменьшение тяжести связанных с лечением физических и психических нарушений, которые могут привести к снижению качества жизни, инвалидизации пациента.

Ключевые слова: реабилитация, мультидисциплинарный характер, онкология, многопрофильный стационар, качество жизни.

Abstract

Modern care of cancer patients has significantly improved their survival. However, the majority of these patients have various functional disorders caused by anticancer treatment which worsens their quality of life. Therefore, rehabilitation is an obligatory part of care in cancer patients.

Such rehabilitation should have a comprehensive, multidisciplinary approach and should include physical trainings, kinesiotherapy, psychological and nutritional support. The main goal of rehabilitation at each stage is to prevent or decrease the severity of treatment-related physical and psychological disorders which can worsen patients' quality of life and lead to their disability.

Key words: rehabilitation, multidisciplinary approach, oncology, multiprofile hospital, quality of life.

Ссылка для цитирования: Гусакова Е.В., Ткаченко Г.А. Комплексная реабилитация онкологических больных в условиях центра реабилитации многопрофильной больницы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 120-126.

Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний значительно улучшило выживаемость больных. Однако в большинстве случаев после завершения противоопухолевого лечения возникают различные осложнения и нарушения физических и психических функций, что снижает качество их жизни. Эти изменения, по данным отечественных авторов, могут сохраняться пожизненно, поэтому реабилитация (восстанов-

ление здоровья больных с ограниченными физическими и психическими способностями для достижения максимальной физической, психической, социальной и профессиональной полноценности) должна быть неотъемлемой частью лечения онкологических больных [1-3].

Цель — организация комплексной реабилитации онкологических больных в условиях центра реабилитации в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Организация реабилитации онкологических больных в условиях центра реабилитации в многопрофильном стационаре была основана на рекомендациях, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Система реабилитации больных, согласно приказу Минздрава, включает 3 основных этапа:

I этап — реабилитация в острый период течения заболевания или травмы в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации, т.е. в раннем послеоперационном периоде в условиях реанимационного или профильного отделения.

II этап — реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации) в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап — реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а также выездными бригадами на дому.

В онкологии в систему реабилитации вводится дополнительный этап, этап предреабилитации (prehabilitation), во многом определяющий результаты лечения и качество жизни после завершения лечения больных.

Предреабилитация — это реабилитация с момента постановки онкологического диагноза до начала противопухолевого лечения. Предреабилитация включает в себя физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование больных [4].

Общепризнанной в настоящее время является Fast Track Rehabilitation и ERAS (early rehabilitation after surgery — ранняя реабилитация после операции), включающая элементы предреабилитации, ранней активизации, ранней нутритивной поддержки. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребыва-

ния в стационаре и частоту послеоперационных осложнений [5].

Возможность реабилитации конкретного больного рассматривается строго индивидуально с учетом онкологического прогноза, биосоциальных характеристик (возраст, пол, профессия, социальный статус в обществе, семье и т.д.).

К основным принципам медицинской реабилитации онкологических больных относят:

- раннее начало проведения реабилитационных мероприятий;
- комплексность применения методов, включающая физическую, психологическую реабилитацию;
- индивидуализация программы реабилитации и восстановления утраченных функций;
- этапность реабилитации;
- непрерывность и последовательность в течение всех этапов реабилитации;
- социальная направленность реабилитационных мероприятий;
- использование методов контроля адекватности нагрузок и эффективности реабилитации.

Показания и противопоказания к назначению реабилитационных мероприятий онкологическим больным

Абсолютных противопоказаний для назначения реабилитационных мероприятий в онкологии нет, однако прогрессирование злокачественного процесса существенно ограничивает возможности проведения реабилитации. Тем не менее даже при прогрессировании заболевания рекомендованы лечебная физкультура (дозированно, с учетом степени тяжести пациента), психологическая и нутритивная поддержка. Основными противопоказаниями к проведению физиотерапии являются период прогрессирования опухолевого процесса, тяжелое общее состояние больного.

Общие противопоказания для назначения реабилитационных мероприятий:

1. Инфекционные заболевания, требующие госпитализации в специализированные стационары или имеющие высокую степень контагиозности (включая COVID-19) до окончания периода изоляции.
2. Острые хирургические состояния, требующие оперативного вмешательства.
3. Все формы туберкулеза в активной стадии.
4. Острые психические расстройства или хронические с выраженными когнитивными нарушениями.
5. Лихорадка (в том числе и неясного генеза).
6. Кровотечения различной этиологии.

Методы реабилитации онкологических больных

Реабилитация онкологических больных носит комплексный, мультидисциплинарный характер и включает в себя физические методы, кинезиотерапию, психологическую и нутритивную поддержку. Основной целью реабилитации на каждом этапе является предотвращение или уменьшение тяжести связанных с лечением физических и психологических нарушений, которые могут привести к снижению качества жизни, инвалидизации пациента.

Составление реабилитационной программы начинается с определения реабилитационного потенциала больного, который отражает способность переносить различные реабилитационные процедуры и достигать максимального уровня восстановления здоровья.

Результаты и обсуждение

В ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации был создан центр реабилитации многопрофильного характера.

Основные запросы на реабилитацию онкологических больных:

- нарушения физических функций, возникающие вследствие противоопухолевого лечения (послеоперационные осложнения, осложнения химиотерапии);
- нарушения психических функций, возникающие как реакции на стресс, связанных с постановкой диагноза, так и вследствие физических осложнений противоопухолевого лечения;
- восстановление после завершения противоопухолевого лечения.

Рассмотрим более подробно каждый из методов, используемых для реабилитации онкобольных, и противопоказания для их назначения.

Лечебная физкультура

Лечебная физкультура (ЛФК) — направление в медицинской реабилитации, изучающее механизмы терапевтического действия на организм средств физической культуры (в основном физические упражнения) с профилактической, лечебной и реабилитационной целью.

Дозированная тренировка физическими упражнениями способствует адаптации отдельных систем и всего организма больного к растущим физическим нагрузкам, приводит к восстановлению физического функционирования больного.

По международным стандартам ЛФК и механотерапия являются обязательными на всех этапах лечения [6].

Своевременное начало ЛФК, индивидуально подобранная с учетом имеющихся нарушений, правильно дозированная физическая нагрузка повышают толерантность к физическим нагрузкам, снижают риск развития осложнений противоопухолевого лечения, позволяют быстрее вернуться к полноценной жизни, улучшают качество жизни [7].

Противопоказания к ЛФК:

1. Артериальное давление $<90/60$ или $>140/90$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений >100 ударов в минуту.
2. $SpO_2 \leq 95\%$.
3. Сердечная недостаточность II-III степени, дыхательная недостаточность II-III степени.
4. «Легочное сердце» с симптомами декомпенсации,
5. Сопутствующие заболевания, противопоказанные для физических упражнений [1].

Массаж в комплексной реабилитации онкологических больных

Массаж — эффективный и безопасный метод, обладающий седативным/тонизирующим, сосудорасширяющим, лимфодренирующим, трофостимулирующим, катаболическим, гипоаллергическим, локомоторно-корректирующим эффектами. Под влиянием массажа ускоряется крово- и лимфоток, улучшаются трофические процессы в мышцах, ускоряются окислительно-восстановительные процессы, улучшается функция желудочно-кишечного тракта. Массаж в раннем послеоперационном периоде способствует предупреждению легочных осложнений, тромбозов, пареза кишечника.

Физические методы реабилитации онкологических больных

Важным фактором медицинской реабилитации онкологических больных является физиотерапия, которую необходимо использовать на всех реабилитационных этапах [1].

Физиотерапия (от греч. «природа» и «лечить») — наука, которая изучает действие на организм человека физических факторов внешней среды и использование их с лечебной, профилактической и реабилитационной целью.

Физические факторы, которые применяются в онкологии, разделяют на естественные (вода, климат, грязь и др.) и преформированные, полученные искусственным путем (электролечение, магнитотерапия и т. п.). Длительное время считалось, что онкологические заболевания являются абсолютным противопоказанием к проведению

физиотерапии. Однако отдельные методы физиотерапии давно применяются во всем мире.

По данным Cancer Rehabilitation Research Group, для реабилитации онкологических больных рекомендуется включать такие методики, как низкочастотная магнитотерапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, электротерапия, ингаляционная терапия, глубокая осцилляция [6].

Низкоинтенсивная лазеротерапия (НИЛТ) дает стресс-индуцирующий, провоспалительный (первичный), аналгетический, метаболический, регенеративнопролиферативный, гиперпластический, иммуномодулирующий, бактерицидный, тромбокоагулирующий эффекты. В 2011 г. на заседании Американской ассоциации онкологов (ASCO) НИЛТ была отмечена как эффективная методика, достоверно уменьшающая тяжесть течения и частоту развития мукозитов слизистой оболочки полости рта, язвенных поражений полости рта, болевой синдром, слабость, нарушение глотания, эмоциональные нарушения, не влияющая на результаты противоопухолевого лечения. Низкоинтенсивное лазерное излучение стимулирует функцию нервных волокон, ускоряет их регенерацию, поэтому этот метод признан эффективным в лечении периферической полинейропатии на фоне противоопухолевого лечения.

Противопоказания для низкоинтенсивной лазеротерапии: заболевания крови, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность III степени, тиреотоксикоз.

Электротерапия, в частности чрескожная электростимуляция, — использование электрического тока, вырабатываемого устройством для стимуляции нервов в терапевтических целях, — эффективный способ лечения болевого синдрома у онкологических больных. Различные виды электротерапии используются для восстановления нарушенных функций тазовых органов, при полинейропатиях, лимфостазе.

Противопоказаниями являются: флебиты, тромбозы; сопутствующая выраженная сердечно-сосудистая патология; наличие искусственных водителей ритма; наличие в анамнезе не леченного рожистого воспаления на протяжении последних 3 мес; кожные заболевания; язвенная болезнь желудка, кишечника; мочекаменная болезнь.

Низкочастотная магнитотерапия — применение с лечебной целью переменных или прерывистых постоянных магнитных полей низкой частоты. Низкочастотная магнитотерапия обладает широким спектром лечебных эффектов: противовоспалительным, противоотечным, трофическим, метаболическим, местным аналгетическим,

противозудным, седативным, гипосенсибилизирующим. Низкочастотная магнитотерапия рекомендована для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии, нарушения трофики тканей у онкологических больных, для лечения отеков (в том числе лимфостаза).

Противопоказания для проведения: нарушения в системе гемокоагуляции в виде гипокоагуляции; гипертиреоз; наличие искусственных водителей ритма; выраженная артериальная гипотензия; выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

Водолечение — лечебное применение воды. Разделяется на гидротерапию и бальнеотерапию (в нашем центре не используется).

Гидротерапия — лечебное использование пресной воды. Пресная вода (водопроводная, речная, озерная) в лечебных целях используется в виде обливаний, обтираний, душей и ванн (общих и частичных — для конечностей). Купание в водоемах, обливание, укутывание, обтирание строго с постепенным увеличением слабой и средней холодовой нагрузки. Души и ванны индифферентной температуры (35–37°C).

Ванны индифферентной температуры:

- ванны минеральные: хлоридные натриевые невысокой концентрации (10–20 г/дм³), йодобромные, кремниевые по щадящей или щадяще-тренирующей методикам.
- ванны газовые: кислородные, жемчужные.
- ванны ароматические: хвойные.

Противопоказаниями для включения в программу реабилитации являются: сопутствующая выраженная сердечно-сосудистая патология; наличие в анамнезе нелеченого рожистого воспаления на протяжении последних 3 мес; кожные заболевания.

Курортология и климатотерапия

Санаторно-курортное лечение является важнейшим звеном в системе здравоохранения, одним из этапов комплексной реабилитации онкологических больных. Оно тесно связано с предыдущими и последующими лечебно-профилактическими мероприятиями. На курортах для реабилитации онкологических больных используют природные лечебные ресурсы — лечебный климат, минеральные воды, гидротерапию, бальнеотерапию. Онкологическим больным не рекомендуется резкая смена климата, поэтому оптимальными являются курорты с похожим, щадящим климатом с благоприятными погодными условиями, температурным или термическим комфортом [8].

Нутритивная поддержка в онкологии

Нутритивная поддержка в онкологии крайне важна. Нутритивная поддержка (nutrition support) проводится с лечебной целью в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении. Доказанные эффекты нутритивной поддержки: удовлетворение потребностей организма макронутриентами (белки, жиры, углеводы), микронутриентами (витамины, микроэлементы) и фармаконутриентами (антиоксиданты, глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты и др.); сокращение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность; уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, а также длительности ИВЛ и времени госпитализации; снижение летальности; повышение качества жизни [9].

Психологическая реабилитация онкологических больных

Нервно-психические расстройства у онкологических больных могут сохраняться в течение многих лет после завершения лечения, именно поэтому им необходима психологическая помощь [10–12].

Психологическую помощь онкологическим больным осуществляет медицинский психолог на амбулаторном и стационарном этапах диагностики и лечения. Согласно приказу МЗ РФ, медицинский психолог входит в состав отделения реабилитации, которое организуется в структуре онкологического диспансера или медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, с целью реабилитации больных с онкологическими заболеваниями на этапах проведения и после оказания специализированной медицинской помощи. Психологическая помощь онкологическим больным в условиях центра реабилитации многопрофильного стационара должна осуществляться медицинским психологом, имеющим опыт работы с данной категорией больных, поскольку знание особенностей работы с данной категорией является важным аспектом эффективности данной помощи [13].

Основная задача медицинского психолога — это формирование адекватной картины заболевания и помощь в принятии и адаптации личности к болезни [11]. Психолог помогает настроиться больному на лечение, сформировать мотивацию на борьбу с болезнью, борьбу за собственную жизнь.

Негативные переживания больного бывают настолько глубоки, что это мешает лечению [12].

Психолог может помочь больному в вопросах профилактики тревожно-депрессивного состояния и борьбы с ним.

Психолог может морально подготовить к операции, химиотерапии, радиотерапии. То есть психолог осуществляет психологическое сопровождение больного на протяжении всех этапов лечения, оказывает ему необходимую эмоциональную поддержку после завершения лечения для адаптации в социуме.

Когда человек проходит через такое трудное испытание, как рак, то страдает не только он, но и его близкие люди. Поэтому родственники онкологического пациента также нуждаются в психологической помощи.

Большинство зарубежных и отечественных специалистов в области онкопсихологии описывают занятия онкологических больных с психологом в рамках следующих подходов: психодинамического, когнитивно-поведенческого, визуализации, предложенной Саймонтами, символдрамы, гештальта, экзистенциального и арт-терапевтического. Психологическая помощь может проводиться в индивидуальной, групповой и семейной форме.

Когнитивно-поведенческая психотерапия способствует уменьшению психологических и физических проблем (тревоги и депрессии, боли, хронической усталости и др.) у человека. В процессе терапии происходит выявление и коррекция когнитивных ошибок, изменение дезадаптивных убеждений относительно болезни, лечения.

Когнитивно-поведенческая психотерапия — это интеграция когнитивного и поведенческого подходов. Главная задача когнитивной терапии — научить человека овладеть следующими операциями: отслеживать свои негативные автоматические мысли; выявлять и изменять дезорганизирующие убеждения, ведущие к искажению жизненного опыта.

Поведенческие техники как одни из компонентов терапии включают методы саморегуляции, к которым относятся релаксация, приемы медитации, позитивное воображение и др.

Релаксация снижает уровень тревоги, депрессии, повышает стрессоустойчивость.

Медитации на расслабление очень полезны, они снимают мышечные блоки, улучшая физическое и психическое состояние.

Работа с воображением основана на смене отрицательного образа на положительный, что оказывает релаксирующее действие; проводится с целью отвлечения внимания от болевых или других неприятных ощущений, например во время сеанса химиотерапии, либо для мотивации боль-

ных на изменение дисфункционального поведения.

Терапия искусством (арт-терапия) основывается на том, что этот метод позволяет оптимизировать эмоциональную сферу, исследовать и выражать эмоции и чувства на символическом уровне. Занятия творчеством способствуют проработке тяжелых переживаний: негативные чувства человеку порой легче выразить с помощью зрительных образов, а не просто в разговоре с психологом. Именно через цветовую гамму рисунка больной может освободиться от боли, тревоги, страха, гармонизировать свое состояние [13]. Визуализация мысленных образов по Саймонтонам (онколог Карл Саймонтон и психолог Стефания Саймонтон) — это работа с воображением, которое помогает поддерживать в человеке установку на возвращение здоровья.

В настоящее время во всем мире широко используются методы групповой терапии. Групповая терапия требует, с одной стороны, активности, с другой — оказывает существенное влияние как на эмоциональную сторону личности, так и на экзистенциальный уровень (неопределенность смысла жизни, страх смерти, зависимые отношения, проблема одиночества).

Группы эффективны для улучшения адаптации больного, поскольку они стимулируют более открытое проявление чувств и переживаний [14].

Методы оказания психологической помощи подбираются для каждого пациента индивидуально после предварительной беседы и клинико-психологической диагностики психического состояния.

Заключение

Таким образом, комплексная медицинская реабилитация онкологических больных, основанная на мультидисциплинарном подходе, направлена на максимальное восстановление нарушенных функций организма, повышение социальной адаптации и качества жизни пациентов. Для решения этих задач необходимо участие разных специалистов: врача-онколога, врача по физической и реабилитационной медицине/врача по медицинской реабилитации, медицинского психолога, логопеда, врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта и др.

С целью повышения эффективности медицинской реабилитации онкологических больных целесообразно объединение необходимых специалистов в одной организационной структуре, например, в центре или отделении реабилитации. Такой мультидисциплинарный подход с учетом разработанных алгоритмов, показаний и проти-

показаний к применению конкретных методов позволяет составлять комплексные, персонализированные программы реабилитации для каждого больного, на каждом реабилитационном этапе, минимизировать последствия противоопухолевого лечения и повышать качество жизни онкологических больных.

Литература

1. Грушина Т.И. Показания для проведения медицинской реабилитации ряда онкологических больных с осложнениями радикального лечения в условиях многопрофильного стационара // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2015. — №92(3). — С.57-61 [Grushina T.I. Indications for medical rehabilitation of a number of cancer patients with complications of radical treatment in a multidisciplinary hospital // Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy. — 2015. V. 92(3). — P. 57-61. In Russian].
2. Семглазова Т.Ю. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных // Медицинский совет. — 2018. — №10. — С.108-116. [Semiglazova T.Yu. et al. Mezhdunarodnaya model' reabilitatsii onkologicheskikh bol'nykh. Meditsinskiy sovet. — 2018. — V.10. — P.108-116. In Russian].
3. Степанова А.М. и др. Физиотерапия, механотерапия и психотерапия в онкологии // Вестник восстановительной медицины. — 2016. — № 5(75). — С.42-46 [Stepanova A.M. et al. Physiotherapy, mechanotherapy and psychotherapy in oncology // Herald of restorative medicine. 2016. — V.5 (75). — P.42-46. In Russian].
4. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes // Am J Phys Med Rehabil. — 2013. — V.92. — P. 715-727.
5. Azhar R.A. et al. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs // Eur Urol. — 2016. — V.70(1). — P.176-187.
6. Степанова А.М. Комплексный подход к реабилитации онкологических больных. // Школа медико-социальной реабилитации. Сборник научных трудов. Под общ. ред. И.Е. Лукьяновой. — 2019. С. 74-81 [Stepanova A.M. An integrated approach to the rehabilitation of cancer patients // School of Medical and Social Rehabilitation. Collection of scientific papers. Under total. ed. I.E. Lukyanova. — 2019. P.74-81. In Russian].
7. Egan M. et al. Rehabilitation following cancer treatment // Review Disabil Rehabil. — 2013. — V.35(26). — P.2245-58. doi: 10.3109/09638288.2013.774441.
8. Грушина Т.И. Санаторно-курортное лечение онкологических больных: показания и противопоказания // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2021. — № 98 (3-2). — С. 66. [Grushina T.I. Sanatorium treatment of cancer patients: indications and contraindications // Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy. — 2021. — V.98 (3-2). — P. 66. In Russian].
9. Снеговой А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4.(2). — С. 434-450 [Snegovoy A.V. et al. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients // Malignant tumors. — 2016. — V.4.(2). — P. 434-450. In Russian].
10. Самушия М. А., Баринов В. В. Аффективные расстройства у больных раком органов женской репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии) // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. — 2013. — Т. 113. — №. 4. — С. 13-17. [Samushia M. A., Barinov V. V. Affective disorders in patients with cancer of the female reproductive system (to

the problem of somatreactive cyclothymia) //Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov. - 2013. - V. 113. - No. 4. - P. 13-17. In Russian].

11. Чулкова В.А. и др. Психологическая реабилитация онкологических больных. — 2018. — № 6 (1234). — С. 39-41. [Chulkova V.A. et al, Psychological rehabilitation of cancer patients. — 2018. — V. 6 (1234). — P. 39-41. In Russian].

12. Tsimopoulou I. et al. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review //Ann Surg Oncol. — 2015. — V. 22(13). — P.4117-23. doi: 10.1245/s10434-015-4550-z.

13. Ткаченко Г.А. Арт-терапия в комплексной реабилитации онкологических больных //Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2019. — № 1(3).

— С.37-39. doi: 10.36425/2658-6843-2019-3-37-39 [Tkachenko G.A. Art therapy in the complex rehabilitation of cancer patients //Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. - 2019. — V.1(3). — P. 37-39. In Russian]. doi: 10.36425/2658-6843-2019-3-37-39.

14. Ткаченко Г.А. Психологическая коррекция психоэмоциональных нарушений у онкологических больных //Академический журнал Западной Сибири. — 2013. — № 1(44). — С. 43. [Tkachenko G. A. Psychological correction of psychoemotional disorders in cancer patients //Academic journal of Western Siberia. — 2013. — V. 1(44). — P.43. In Russian].