

клиническая практика

2019, Том 10, №1

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издается с 2009 г. Выходит четыре раза в год. ISSN (print) 2220-3095; ISSN (online) 2618-8627

Главный редактор: Троицкий А.В.

Председатель редакционного совета: Уйба В.В.

Зам. главного редактора, научный редактор: Баклашев В.П.

Редакционная коллегия:

Аверьянов А.В., Агзамов Д.С., Алексеев Л.П.,
Алтынник Н.А., Арутюнов Г.П., Бабаев М.А.,
Белопасов В.В., Бойко А.Н., Владимирова Е.В.,
Восканян С.Э., Гурина О.И., Даминов В.Д.,
Девиченский В.М., Дундуа Д.П., Екушева Е.В., Ерёменко А.А.,
Забозлаев Ф.Г., Затейщиков Д.А., Зыков К.А.,
Иванов Ю.В., Кедрова А.Г., Клыпа Т.В., Ковалык В.П.,
Комаров Г.А., Кочубей А.В., Лазко Ф.Л., Лесняк В.Н.,
Мартынов М.Ю., Матушевская Е.В., Медведев М.В.,
Миргазизов М.З., Овечкин И.Г., Олесов Е.Е., Олесова В.Н.,
Павлова Г.В., Панченков Д.Н., Писарев В.М., Полунина Е.Г.,
Попугаев К.А., Редько А.Н., Решетов И.В., Савина М.И.,
Самойлов А.С., Скворцов Д.В., Стасевич Н.Ю., Сокурено С.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В., Терещенко С.Н., Трубилин В.Н.,
Туруспекова С.Т., Хабазов Р.И., Хаитов М.Р., Чупин А.В.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

Адрес редакции: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
www.clinpractice.ru

Общий тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, В.В. Иванов, Ю.В. Иванов УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА КОНТРАСТНО-УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ.....	4
А.В. Бочаров, Л.В. Попов РЕЗУЛЬТАТЫ СТАДИЙНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕНТОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ И БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ ПОЛИМЕРОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ.....	10
Е.В. Екушева, А.А. Комазов НАРУШЕНИЕ ТОНКОЙ МОТОРИКИ КИСТИ ПОСЛЕ ЛАТЕРАЛИЗОВАННОГО ИНСУЛЬТА: ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И СЕНСОМОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ.....	16
Д.Ю. Вендиктова, А.В. Борсуков, А.В. Алипенкова, А.В. Еремкина, А.О. Тагиль, В.А. Трушова МЕТОДИКА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТЕАТОМЕТРИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	23
Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....	30
В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОДИЛАТОРАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....	41
Ю.В. Ткаченко, И.Д. Стражеско, Е.Н. Борисов, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова АДАПТАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЛЯ СКРИНИНГОВЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ.....	48

ОБЗОРЫ

С.В. Тарасенко, С.В. Загорский ОБЗОР МЕТОДИК И МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ДЕСНЫ.....	57
А.А. Калинин, А.Г. Винокуров, О.Н. Калинин, А.С. Ильиных, А.А. Бочаров, О.В. Дуров, Е.Н. Исаев, С.А. Чупаленков ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ	63
А.А. Эпштейн, А.П. Призов, Ф.Л. Лазко, Н.В. Загородний, А.А. Ахпашев АНТЕРОЛАТЕРАЛЬНАЯ СВЯЗКА КОЛЕННОГО СУСТАВА КАК ВАЖНЫЙ СТАБИЛИЗАТОР РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА	72
В.П. Ковалык, Е.В. Владимирова, Т.В. Рубашева, Н.С. Сирмайк КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРЕАПЛАЗМ В УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ.....	81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Белопасов, М.В. Губанова, А.В. Белопасова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина ЛИЦО АРЛЕКИНА – РЕДКАЯ ФОРМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИССЕКЦИИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ	88
В.Г. Митьковский, Н.Ю. Пономарёва, В.В. Макарова, В.С. Милагина, Е.Н. Ямпольская, А.В. Кочетков КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНОЙ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ, ПЛАНИРУЮЩЕЙ ДЕТОРОЖДЕНИЕ	94
Р.С. Сайковский, С.В. Садовникова СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	101

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С.Б. Баглюк, Н.С. Касаткина ВЛИЯНИЕ СМИ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА	108
--	-----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

A.V. Tikhankova, A.V. Borsukov, A.O. Buyeverov, V.V. Ivanov, Yu.V. Ivanov IMPROVED METHODS OF THE CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN PATIENT WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS	4
A.V. Bocharov, L.V. Popov THE RESULTS OF STAGED ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION WITH USE OF STENTS WITH THIRD GENERATIONS OF DRUG-ELUTING AND BIODEGRADABLE POLYMER IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE	10
E.V. Ekusheva, A.A. Komazov DISORDERS OF FINE MOTOR SKILLS AFTER A STROKE: THE PROCESSES OF NEUROPLASTICITY AND SENSORIMOTOR INTEGRATION	16
D.Yu. Venidiktova, A.V. Borsukov, A.V. Alipenkova, A.V. Eremkina, A.O. Tagil, V.A. Trushova ULTRASOUND STEATOMETRY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PILOT RESULTS	23
E.V. Plokhova., D.P. Doundoua CARDIOONCOLOGY. BASIC PRINCIPLES OF PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS	30
V.V. Evdokimov, A.G. Evdokimova, E.N. Yushchuk EFFICACY AND SAFETY OF CARVEDILOL IN COMBINATION WITH BRONCHODILATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	41
Y.V. Tkachenko, I.D. Strazhesko, E.N. Borisov, A.G. Plisiuk, I.A. Orlova ADAPTATION OF THE METHOD OF PULSE WAVE VELOCITY MEASUREMENT FOR SCREENING EXAMINATIONS IN OUTPATIENT PRACTICE	48

REVIEWS

S.V. Tarasenko, S.V. Zagorskij REVIEW OF METHODOLOGY AND MATERIALS USING FOR BUILDING OF GUM SOFT TISSUES.....	57
A.A. Kalinkin, A.G. Vinokurov, O.N. Kalinkina, A.S. Ilinykh, A.A. Bocharov, O.V. Durov, E.N. Isaev, S.M. Chupalenkov DEEP STIMULATION IN NEUROSURGERY	63
A.A. Epshtein, A.P. Prizov, F.L. Lazko, N.V. Zagorodniy, A.A. Akhpashev ANTEROLATERAL LIGAMENT AS A MAIN STABILIZING STRUCTURE OF ROTATIONAL STABILITY OF THE KNEE JOINT.....	72
V.P. Kovalyk, E.V. Vladimirova, T.V. Rubasheva, N.S. Sirmays CLINICAL SIGNIFICANCE OF UREAPLASMAS IN UROGENITAL PATHOLOGY.....	81

CLINICAL CASE

V.V. Belopasov, M.V. Gubanova, A.V. Belopasova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina HARLEQUIN'S FACE — A RARE FORM OF AUTONOMIC DYSFUNCTION DURING DISSECTION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY	88
V.G. Mitkovsky, N.Y. Ponomareva, V.V. Makarova, V.S. Milagina, E.N. Yampol'skaya, A.V. Kochetkov CLINICAL AND GENETIC INSPECTION AND THE FORECAST AT THE PATIENT WITH THE SPINAL MUSCULAR ATROPHY PLANNING BIRTH	94
R.S. Saykovskiy, S.V. Sadovnikova FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: CLINICAL CASE	101

HEALTH ORGANIZATION

S.B. Baglyuk, N.S. Kasatkina THE INFLUENCE OF THE MEDIA ON THE FORMATION OF COGNITIVE DISSONANCE IN THE INTERACTION BETWEEN DOCTOR AND PATIENT.....	108
--	-----

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА КОНТРАСТНО-УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

А.В. Тиханкова¹, А.В. Борсуков¹, А.О. Буеверов², В.В. Иванов³, Ю.В. Иванов^{4, 5}

¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ АНО «Хозрасчетная поликлиника», Смоленск, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁵ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Российская Федерация

Обоснование. *Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) интенсивно развивающийся метод медицинской визуализации. Цель — адаптировать методику КУУЗИ для пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Методы.* Произведено сравнение количественных и качественных показателей КУУЗИ у пациентов двух групп, которым было введено соответственно по 2,5 и 1,0 мл контрастного препарата. **Результаты.** Количественные показатели не имеют статистических различий в артериальной и портальной фазе. Показатели поздней венозной фазы не являлись клинически значимыми, так как в задачи исследования входила оценка диффузной, но не очаговой патологии печени.

Ключевые слова: контраст, хронический вирусный гепатит, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.

(Для цитирования: Тиханкова А.В., Борсуков А.В., Буеверов А.О., Иванов В.В., Иванов Ю.В. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):4–9. doi: 10.17816/clinpract1014–9)

IMPROVED METHODS OF THE CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN PATIENT WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

A.V. Tikhankova¹, A.V. Borsukov¹, A.O. Buyeverov², V.V. Ivanov³, Yu.V. Ivanov^{4, 5}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Independent Non-Profit Organization «Self-financial polyclinic», Smolensk, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Central Research Institute of the Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Rationale. *The article presents the data obtained by an improved method of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in patients with chronic viral hepatitis. Methods.* We compared the quantitative and qualitative CEUS parameters in 2 groups of patients: the 1st group was administered 2.5 ml of the contrast agent, and the 2nd group was administered 1.0 ml of the contrast agent. **Results.** The results showed that the quantitative parameters had no statistical differences in the arterial and portal phases. **Conclusion.** The parameters of the late venous phase were not clinically significant, since the study objective included the assessment of diffuse liver disease, not focal liver lesions.

Keywords: chronic viral hepatitis, contrast-enhanced ultrasound (CEUS).

(For citation: Tikhankova AV, Borsukov AV, Buyeverov AO, Ivanov VV, Ivanov YuV. Improved Methods of the Contrast-Enhanced Ultrasound in Patient with Chronic Viral Hepatitis. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):4–9. doi: 10.17816/clinpract1014–9)

ВВЕДЕНИЕ

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) является интенсивно развивающимся методом медицинской визуализации, активное внедрение которого в практику открывает новые возможности в диагностике очаговых и диффузных заболеваний различных органов и тканей [1]. Преимуществом КУУЗИ является возможность оценить результаты контрастирования в режиме реального времени, к тому же хорошая переносимость и отсутствие осложнений при применении ультразвуковых контрастных препаратов позволяют при необходимости вводить их повторно в течение одного исследования [1, 2]. Поскольку физический размер микропузырьков ультразвуковых контрастных препаратов сопоставим (или меньше) с размерами эритроцита [3], это позволяет отображать не только крупные сосуды, но и паренхиматозную микроциркуляцию, что также способствует преодолению некоторых ограничений при доплерографии печени и традиционном УЗИ в В-режиме. При этом характер контрастирования поражений может изучаться во время всех сосудистых фаз — артериальной, портальной, поздней и в том числе постваскулярной, во время которой ультразвуковые контрастные препараты задерживаются в печени [1, 4].

Поскольку по мере развития фиброза происходит изменение гистоархитектоники печени [5], а соответственно, и изменение паренхиматозной микроциркуляции, использование КУУЗИ становится перспективным методом в диагностике стадий развития хронических вирусных гепатитов, так как при этом оцениваются степень, характер и время контрастирования микрососудов.

Цель исследования — адаптировать методику контрастно-усиленного ультразвукового исследования для пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018 г. на базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета проведено КУУЗИ 57 пациентам в возрасте 32–57 лет (медиана возраста 44,5 года), их них 30 женщин (52,6%) и 27 мужчин (47,4%). Исследование проведено в соответствии с принятой в июне 1964 г. Хельсинкской декларацией (Хельсинки, Финляндия) и одобрено Этическим комитетом СГМУ. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым было проведено КУУЗИ в соответствии с Европейскими рекомендациями 2012 г. (2,5 мл контрастного препарата внутривенно струйно), 2-ю — пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым было проведено КУУЗИ по усовершенствованной методике — 1,0 мл контрастного препарата внутривенно струйно. Две группы сравнения (3-ю и 4-ю) составили пациенты без хронических вирусных гепатитов, но с такими диагнозами, как язвенная болезнь желудка, некалькулезный хронический холецистит, хронический колит, которым было проведено КУУЗИ как по стандартной (2,5 мл контрастного препарата), так и по усовершенствованной (1,0 мл контрастного препарата) методике соответственно (табл. 1). В 43% случаев — гистологическая верификация диагноза.

Таблица 1

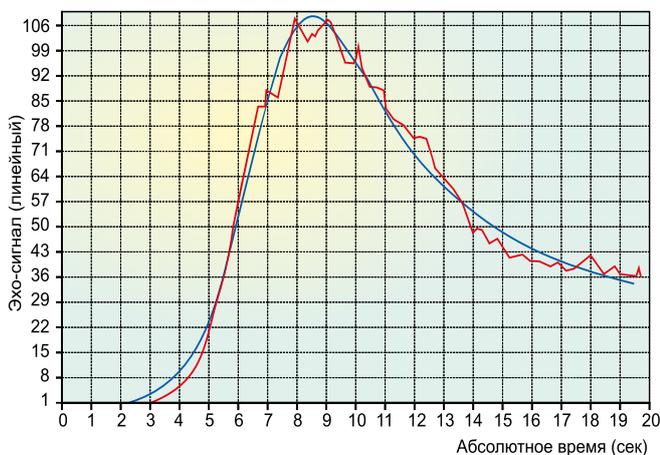
Общая характеристика обследованных пациентов

Группы	Всего		Женщины		Мужчины		Средний возраст, лет
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1	9	15,8	4	12,5	5	20	54±2,3
2	18	31,6	11	34,4	7	28	47±1,8
3	16	28	10	31,3	6	24	61±0,5
4	14	24,6	7	21,8	7	28	58±2,1
Всего	57	100	32	56,1	25	43,9	55±1,7

КУУЗИ проводили на УЗ-аппарате Hitachi Preirus (Hitachi Medical Corporation, Япония) в специализированном режиме с низкоамплитудным механическим индексом 0,06, электронным конвексным датчиком 3–6 МГц. Для проведения КУУЗИ использовался контрастный препарат Соновью (Бракко Свисс СА, Швейцария), представляющий собой лиофилизированный порошок гексафторида серы, 2,5 мг которого растворяли в 5 мл растворителя в виде 0,9%-го раствора натрия хлорида. Свежеприготовленный раствор вводили внутривенно струйно через локтевую вену (*v. ulnaris*), используя двухпортовый периферический венозный катетер G19 (диаметр 0,9 мм). Затем для усиления болюсного эффекта дополнительно вводили еще 5 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида. По завершении исследования оценивали количественные показатели КУУЗИ путем построения кривых «интенсивность — время для оценки накопления (*was-in*) / вымывания контрастного препарата (*wash-out*)», где анализировали начало артериальной, портальной и поздней венозной фаз (рис. 1), также оценивали качественные показатели путем анализа записанных видеопетель, где определяли деформацию сосудистой системы и зоны неоднородного вымывания контрастного препарата. Полученные картины сравнивали в группах пациентов, получающих по 2,5 или 1,0 мл контрастного препарата.

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Статистическую значимость различий констатировали при $p < 0,05$.

Рис. 1. Кривая интенсивность–время



Примечание. Кривая строится на основе динамики изменений средних значений интенсивности в исследуемой области и определяется вручную исследуемой области. Время отображается в секундах по оси абсцисс, а среднее значение эхо-сигнала (относительные единицы) — по оси ординат [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественные показатели у пациентов различных групп (2,5 и 1,0 мл контрастного препарата), полученные по результатам КУУЗИ, представлены в табл. 2: при их оценке статистически значимых различий в 1–2-й и 3–4-й группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

Качественные показатели КУУЗИ у пациентов различных групп (2,5 и 1,0 мл контрастного препарата) отражены на рис. 2, 3, при этом качество изображений, полученных при введении 1,0 мл контрастного препарата, было идентично или несколько ниже, чем при введении 2,5 мл, но достаточным для оценки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество людей, страдающих хроническими вирусными гепатитами в России, постоянно растет [6]. При этом поражение печени протекает последовательного через несколько стадий: от интраацинарного воспаления через баллонную дистрофию, ступенчатый некроз к развитию фиброза и терминальной стадии цирроза [5]. По мере развития фиброза происходит изменение гистоархитектоники печени, а соответственно, и изменение паренхиматозной микроциркуляции [7].

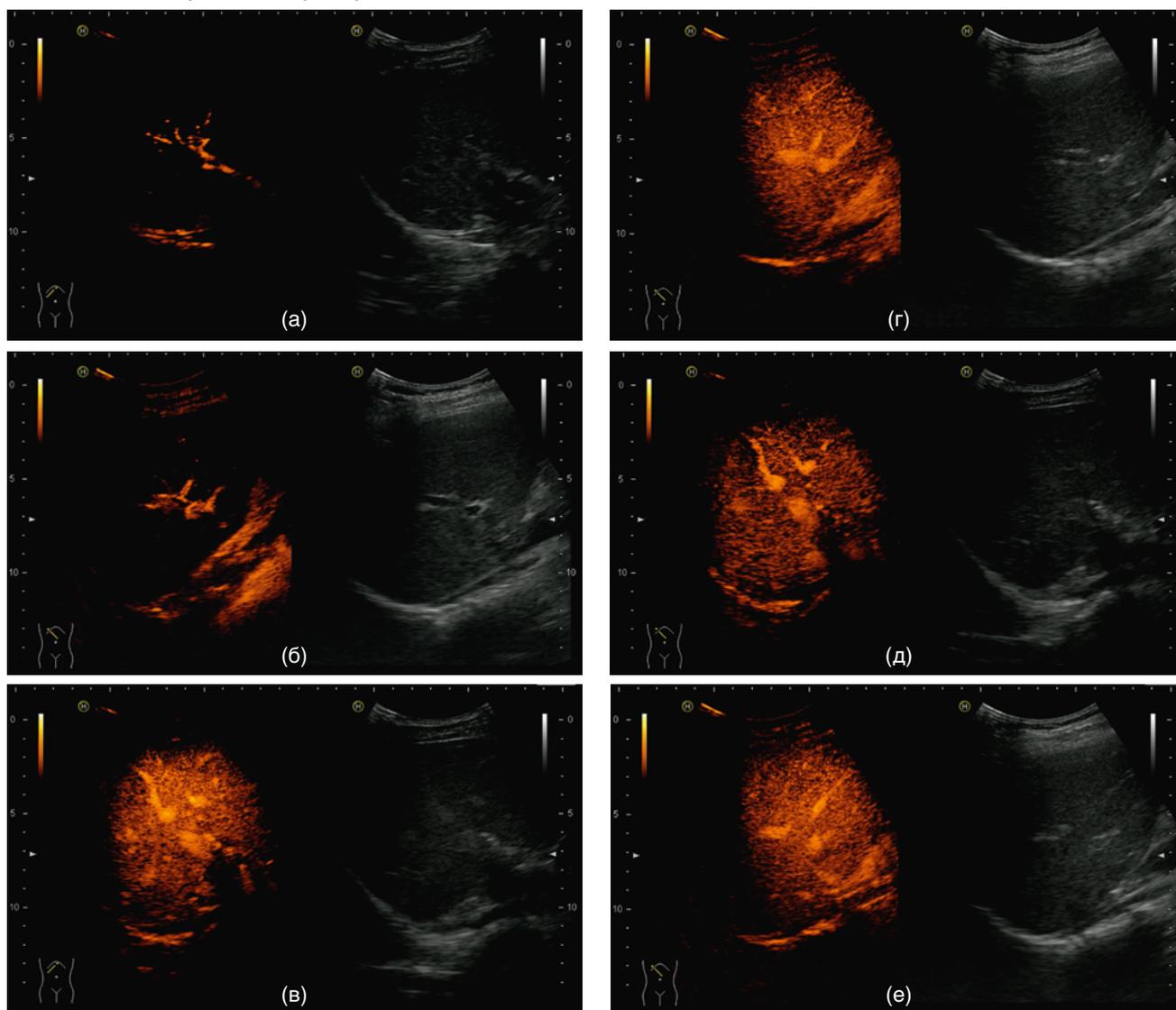
Известно, что на сегодняшний день достоверным методом диагностики поражений печени является морфологическая верификация, т.е. проведение биопсии печени, представляющей собой инвазивный, травматичный и сопряженный с большим числом осложнений метод диагностики [5].

В настоящее время ультразвуковая диагностика является наиболее распространенным методом медицинской визуализации. Одним из перспективных направлений неинвазивной диагностики поражений печени является контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. Основными показаниями для проведения КУУЗИ на современном этапе являются очаговые поражения печени, такие как гемангиомы, кисты, опухоли и т.д. [2, 3]. При этом количественные показатели КУУЗИ оцениваются в патологическом очаге и сравниваются с аналогичными параметрами неповрежденной паренхимы [2]. Однако благодаря возможности оценивать степень, характер и время контрастирования микрососудов [1, 2], КУУЗИ становится перспективным методом в диагностике стадий развития хронических вирусных гепатитов, что важно для своевременной и точной постановки диагноза и, соответственно, для выбора эффективных лечебных мероприятий и прогноза.

Количественные показатели контрастно-усиленного ультразвукового исследования печени

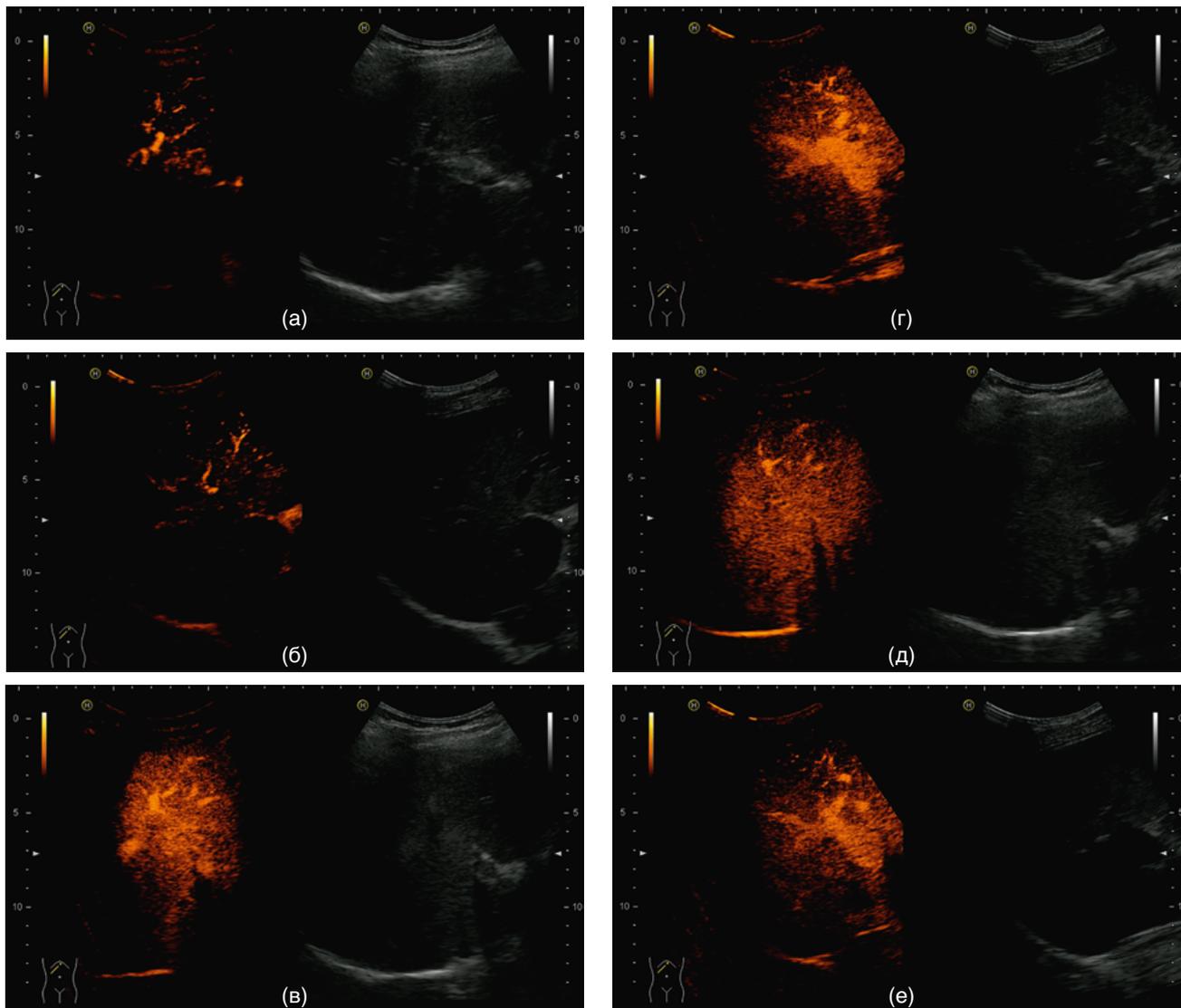
Показатель	Группы			
	1-я (n=9)	2-я (n=18)	3-я (n=16)	4-я (n=14)
Начало артериальной фазы, сек	$p < 0,01$ 10,4±1,6	10,9±2,0	$p < 0,01$ 11,5±2,9	12,3±2,2
Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, сек	$p < 0,01$ 66,1±2,4	68,2±1,9	$p < 0,01$ 70,4±1,7	72,1±2,5
Время полувывывания контрастного препарата, сек	$p > 0,05$ 185,1±1,3	176,2±0,8	$p > 0,05$ 145,7±2,1	138,6±1,9
Время транзита контрастного препарата (печеночная артерия – печеночная вена), сек	7,4±1,5	$p > 0,05$ 8,2±2,0	10,5±2,3	11,8±1,8

Рис. 2. Качественная оценка контрастно-усиленного ультразвукового исследования печени при введении 2,5 и 1,0 мл контрастного препарата: патологии не выявлено



Примечание. а – артериальная фаза, 2,5 мл; б – артериальная фаза, 1,0 мл; в – портальная фаза, 2,5 мл; г – портальная фаза, 1,0 мл; д – поздняя венозная фаза, 2,5 мл; е – поздняя венозная фаза, 1,0 мл.

Рис. 3. Качественная оценка контрастно-усиленного ультразвукового исследования печени при введении 2,5 и 1,0 мл контрастного препарата: выявлены деформация сегментарных и внутрисегментарных артерий, зоны неоднородного вымывания контрастного препарата в портальной и поздней венозной фазах (S VIII–VII–VI–V)



Примечание. а — артериальная фаза, 2,5 мл; б — артериальная фаза, 1,0 мл; в — портальная фаза, 2,5 мл; г — портальная фаза, 1,0 мл; д — поздняя венозная фаза, 2,5 мл; е — поздняя венозная фаза, 1,0 мл.

Изменение количественных показателей КУУЗИ печени в поздней венозной фазе и транзита контрастного препарата (печеночная артерия–печеночная вена) является косвенным признаком воспаления, отека, дистрофии и очаговых некрозов, однако в настоящей работе не было достаточно большого блока гистологических исследований, что требует дальнейшего набора клинического материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усовершенствованная методика КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата продемонстрировала свои возможности в диагностике хронических вирусных гепатитов. Отмечено, что

количественные показатели, сравнимые в поздней венозной фазе как в опытных (1-я и 2-я), так и контрольных (3-я и 4-я) группах, соответствуют диагностируемой патологии, а не дозе вводимого контрастного препарата. Наличие статистических различий количественных показателей КУУЗИ в поздней венозной фазе при клиническом исследовании диффузных заболеваний печени связано с тем, что данные показатели являются диагностическими критериями очаговых поражений печени. В проведенном исследовании между контрольными (3-я и 4-я) и опытными (1-я и 2-я) группами наблюдались изменения транзита контрастного препарата (печеночная артерия–печеночная вена), что значимо для прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weskott H.-P. *Контрастная сонография*. 1-е изд. — Бремен: UNI-MED, 2014. — 284 с. [Weskott H.-P. *Contrast-enhanced ultrasound*. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2014. 284 p. (In Russ).]
2. Сенча А.Н., Моргунов М.С., Патрунов Ю.Н., и др. *Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов*. — М.: Видар-М; 2015. — 144 с. [Sencha AN, Morgunov MS, Patrunov YuN, et al. *Ul'trazvukovoe issledovanie s ispol'zovaniem kontrastnykh preparatov*. Moscow: Vidar-M; 2015. 144 p. (In Russ).]
3. Cosgrove DO. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(12): 2146; author reply 2146–2147. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011.
4. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(2): 187–210. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
5. Шифф Юджин Р. *Болезни печени по Шиффу. Введение в гепатологию: руководство*. / Под ред. Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова, М.В. Маевской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 704 с. [Shiff Yudzhin R. *Bolezni pecheni po Shiffu. Vvedenie v gepatologiyu: rukovodstvo*. Sorrel MF, Meddrej US, editors. Ed by VT Ivashkin, AO Bueverov, MV Maevskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 704 p. (In Russ).]
6. Шифф Юджин Р. *Вирусные гепатиты и холестатические заболевания*. / Под ред. Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина и др. Серия «Болезни печени по Шиффу». — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 408 с. [Shiff Yudzhin R. *Virusnye gepatity i kholestaticheskie zabolevaniya*. Sorrel MF, Meddrej US, editors. Ed by VT Ivashkin, i dr. Ser. «Bolezni pecheni po Shiffu». Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 408 p. (In Russ).]
7. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology: principles and practice*: 2nd edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. 902 p.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тиханкова Анна Витальевна

аспирант проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел:** +7 (4812) 63-97-57,

e-mail: annatikh67@mail.ru, **SPIN-код:** 8132-2946, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8037-9660>

Борсуков Алексей Васильевич

д-р мед. наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: bor55@yandex.ru, **SPIN-код:** 9412-4149, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Буеверов Алексей Олегович

д-р мед. наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России;

e-mail: bcl72@yandex.ru, **SPIN-код:** 1299-0293, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Иванов Виктор Викторович

канд. мед. наук, заместитель директора по медицинской части АНО «Хозрасчетная поликлиника» г. Смоленска;

e-mail: vicvic.63@mail.ru

Иванов Юрий Викторович

д-р мед. наук, профессор, зав. отделением хирургии ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», и.о. ведущего научного сотрудника отдела хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ»;

e-mail: ivanovkb83@yandex.ru, **SPIN-код:** 3240-4335, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3893-2685>

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАДИЙНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕНТОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ И БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ ПОЛИМЕРОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

А.В. Бочаров¹, Л.В. Попов²

¹ Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И., Кострома, Российская Федерация

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. В настоящее время острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей причиной смерти населения в мире. **Цель.** На основе анализа комбинированной конечной точки MACCE оценить эффективность и безопасность стратегии стажированной эндоваскулярной реваскуляризации в сравнении с аортокоронарным шунтированием у больных с ОКС и многососудистым поражением в отдаленном периоде. **Методы.** Проведен анализ долгосрочных результатов стажированной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием и биodeградируемым полимером у больных с ОКС и многососудистым поражением в сравнении с результатами аортокоронарного шунтирования. **Результаты.** Согласно проверке гипотезы *non-inferiority*, не доказана меньшая эффективность стажированной эндоваскулярной реваскуляризацией по сравнению с аортокоронарным шунтированием по комбинированной точке возникновения больших сердечно-сосудистых событий MACCE, частота повторной реваскуляризации в группах достоверных различий не имеет. **Заключение.** Аортокоронарное шунтирование сопоставимо с эндоваскулярной реваскуляризацией с применением стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием по частоте повторных реваскуляризаций.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, коронарный стент с лекарственным покрытием.

(Для цитирования: Бочаров А.В., Попов Л.В. Результаты стажированной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с использованием стентов третьего поколения с лекарственным покрытием и биodeградируемым полимером у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):10–15. doi: 10.17816/clinpract10110–15)

THE RESULTS OF STAGED ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION WITH USE OF STENTS WITH THIRD GENERATIONS OF DRUG-ELUTING AND BIODEGRADABLE POLYMER IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

A.V. Bocharov¹, L.V. Popov²

¹ Kostroma regional clinical hospital named after Korolev E.I., Kostroma, Russian Federation

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Background. Acute coronary syndrome (ACS) is currently the leading cause of people's death worldwide. **Objective.** Based on the analysis of a combined end point, MACCE, to estimate the efficacy and safety of the strategy of staged endovascular revascularization in comparison with heart bypass surgery

in patients with ACS and multivessel involvement in a distant time period. **Methods.** We have performed an analysis of the long-term results of staged endovascular revascularization of the myocardium using 3d generation drug-eluting stents with a biodegradable polymer coating in patients with ACS and multivessel involvement, in comparison with the results of heart bypass surgery. **Results.** According to the non-inferiority hypothesis test, the non-inferior efficacy of staged endovascular revascularization in comparison with heart bypass surgery has not been proven, using the MACCE combined point of emerging major cardiovascular events, the frequency of repeated revascularization in the groups does not exhibit statistically significant differences. **Conclusion.** Heart bypass surgery is comparable to endovascular revascularization with the use of 3d generation drug-eluting stents in the frequency of repeated revascularizations.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, drug-eluting coronary stent.

(For citation: Bocharov AV, Popov LV. The Results of Staged Endovascular Revascularization with Use of Stents with Third Generations of Drug-Eluting and Biodegradable Polymer in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multivessel Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):10–15. doi: 10.17816/clinpract10110–15)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смерти населения в мире [1]. Состояния, угрожающие жизни человека и связанные с резким ухудшением течения ишемической болезни сердца, в том числе и возникшие впервые, объединены в понятие «острый коронарный синдром» (ОКС). Согласно данным эпидемиологии, в мире с 2003 г. на 65% увеличилась заболеваемость ишемической болезнью сердца и на 50% — частота ОКС [2]. Объединенные статистические данные американских госпиталей свидетельствуют, что почти 40% экстренных госпитализаций составляют пациенты с ОКС [3]. Важную роль в эффективности лечения острого коронарного синдрома играет не только временной фактор [4, 5], но и правильный выбор долгосрочной стратегии реваскуляризации миокарда. Сегодня ни у кого не вызывает сомнений необходимость эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) у больных ОКС в кратчайшие сроки [6, 7]. Несмотря на то, что в современных рекомендациях имеется указание на целесообразность рассмотрения полной реваскуляризации до выписки из стационара [7], однако одномоментное вмешательство на не-КЗА, по данным метаанализов, не привело к уменьшению смертности и частоты развития инфаркта миокарда [8–10]. Также следует принимать во внимание и особенности оплаты медицинской помощи на территории Российской Федерации, что не всегда позволяет следовать рекомендациям, поэтому после эндоваскулярной реваскуляризации КЗА в экстренном порядке у больных с многососуди-

стым поражением и тяжестью поражения коронарных артерий в интервале 23–32 баллов по шкале SYNTAX (оценка риска открытых хирургических и чрескожных коронарных вмешательств) встает вопрос выбора оптимальной стратегии полной реваскуляризации миокарда — аортокоронарное шунтирование (АКШ) или стентирование венечных артерий [11]. Неправильный выбор стратегии реваскуляризации у вышеназванной группы больных приводит к неоптимальным результатам лечения [12]. С практической точки зрения, врачу важно понимать преимущества и недостатки обеих стратегий, чтобы осознанно рекомендовать пациентам после реваскуляризации КЗА оптимальный метод полной реваскуляризации — АКШ или стентирование с применением современных стентов 3-го поколения.

Цель данного исследования — оценка на основе анализа комбинированной конечной точки MACCE эффективности и безопасности стратегии стадийной эндоваскулярной реваскуляризации в сравнении с АКШ у больных с ОКС и многососудистым поражением в отдаленном периоде.

МЕТОДЫ

Проанализированы итоги двухгодичного наблюдения стадийного лечения 129 пациентов с ОКС и многососудистым поражением. Под стадийным подходом понималась следующая стратегия: проведение неполной реваскуляризации методом стентирования (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ) КЗА по неотложным показаниям вследствие ОКС с последующей (в ранние сроки — до 90 дней) полной функциональной реваскуляризацией миокарда тем же методом (ЧКВ).

Сроки выполнения заключительной операции определялись как по результатам инструментальных исследований с учетом клинической картины пациента, так и особенностям условий тарифного соглашения. Для эндоваскулярной реваскуляризации использовались стенты 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролimus и биodeградируемым полимером (Калипсо, Ангиолайн, Россия).

Критерии соответствия

Противопоказанием к операции являлись возраст менее 18 и более 80 лет; пациенты, не приверженные к приему антикоагулянтов и/или дезагрегантов; наличие онкологических заболеваний, заболеваний системы крови; скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин; фракция выброса левого желудочка <30%; наличие сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения; невозможность выполнения полной функциональной реваскуляризации миокарда; тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX <22 баллов и >33 баллов; предшествующие АКШ или ЧКВ; тяжелая сопутствующая патология, лимитирующая выживание больных. По данным холтеровского мониторирования, у всех пациентов после ЧКВ КЗА имелись ишемические изменения миокарда.

Критериями ОКС являлось наличие одного или нескольких из нижеперечисленных: симптомы ишемии миокарда, ишемические изменения миокарда на электрокардиограмме, повышение кардиоспецифических маркеров, визуализация «свежих» зон гипо- или акинеза миокарда на эхокардиографии, выявление тромботических масс на селективной коронароангиографии. Под многососудистым поражением коронарного русла понималось наличие трехсосудистого поражения с тяжестью поражения от 22 до 32 баллов по шкале SYNTAX.

Характеристика пациентов

В период наблюдения состояние пациентов оценивалось на госпитальном этапе и на амбулаторном приеме каждые 3 мес. Выполнялся мониторинг для оценки комбинированной конечной точки MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event — модифицированная шкала риска сердечно-сосудистых осложнений, включающая сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторную реваскуляризацию).

Средний возраст пациентов основной группы ($n=129$) составлял $59,9 \pm 8$ лет, абсолютное боль-

шинство пациентов были мужского пола (106; 82%). ЧКВ КЗА по поводу ОКС с подъемом сегмента ST было выполнено 63 (49%) больным, по поводу ОКС без подъема сегмента ST — 66 (51%). Сопутствующая патология в основной группе наблюдалась со следующей частотой: гиперлипидемия — 128 (99%), артериальная гипертензия — 129 (100%), стенокардия напряжения III–IV класса по классификации стенокардии Канадского кардиологического общества (CCS) — 129 (100%), сахарный диабет — 27 (21%), генерализованный атеросклероз — 109 (85%), табакокурение — 54 (42%), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе — 17 (13%). Фракция выброса левого желудочка по Симпсону после стентирования КЗА равнялась $56 \pm 8\%$.

У всех пациентов имелось трехсосудистое поражение коронарного русла с тяжестью поражения по шкале SYNTAX $26,8 \pm 2,6$ баллов. Распределение частоты встречаемости КЗА среди бассейнов коронарного русла было следующим: передняя нисходящая артерия — у 53 (41%) пациентов, огибающая артерия — у 33 (26%), правая коронарная артерия — у 43 (33%). Для реваскуляризации КЗА требовались $1,14 \pm 0,4$ единицы коронарных стентов; длина стентированного участка составила $26,5 \pm 12$ мм, диаметр стентов — $3 \pm 0,3$ мм.

Ангиографическими критериями успеха ЧКВ КЗА были кровоток TIMI III, резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой ишемии миокарда после интервенции. Временной промежуток от момента выполнения ЧКВ КЗА до проведения полной функциональной реваскуляризации методом ЧКВ составлял 69 ± 21 сут. Все пациенты получили нагрузочную дозу клопидогреля перед ЧКВ КЗА. В послеоперационном периоде назначались ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, бета-блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25% и 75% перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли U-критерий Манна–Уитни с поправкой

Клинико-демографические характеристики групп

Характеристика	Группа ЧКВ (n=129)	Группа АКШ (n=897)	p
Возраст, лет	59,9±8	65±9,8	0,73
Мужчины, %	82	78,9	0,83
Гиперлипидемия, %	99	77,2	0,1
Артериальная гипертензия, %	100	64	0,0012
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, %	13	33,8	0,004
Сахарный диабет, %	21	24,6	0,54
SYNTAX score, баллы*	26,8±2,6	27,4±2,8	0,42
EuroSCORE	2,81±1,89	3,8±2,7	0,37

Примечание. * — приведены данные для подгруппы с промежуточной тяжестью поражения коронарного русла исследования SYNTAX [14]. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда. Шкала EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования.

на непрерывность. Для сопоставления качественных переменных использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для сравнения данных применялась оценка значения двустороннего 95% доверительного интервала (95% ДИ) разницы полученных неблагоприятных событий, исходя из выбранного дизайна исследования non-inferiority (проверка гипотезы о не меньшей эффективности). Граница наименьшей эффективности — δ — 0,1 [13]. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа не более 5%.

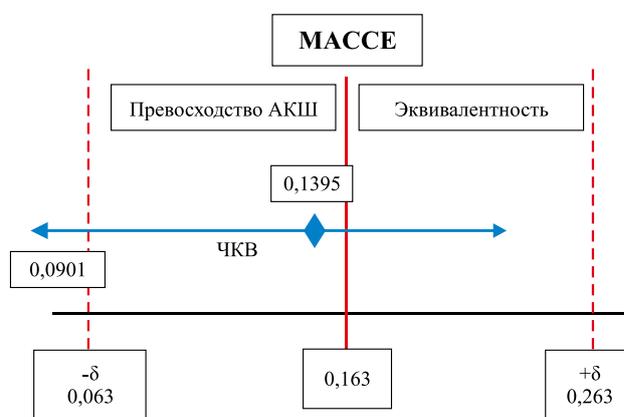
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным шкалы SYNTAX [14, 15], группы сравнения были сопоставимы по гендерно-возрастным показателям, частоте гиперлипидемии и сахарного диабета, тяжести поражения коронарного русла, хирургическому риску, однако артериальная гипертензия, высокий класс стенокардии и перенесенный инфаркт миокарда достоверно чаще отмечались в основной группе, т.е. пациенты группы ЧКВ по клиническим характеристикам были более тяжелыми (таб.).

За период наблюдения в течение 2 лет в группе ЧКВ произошел 1 (0,78%) случай сердечно-сосудистой смертности (через 1 год после выполнения полной реваскуляризации). Причиной смерти явился острый инфаркт миокарда. Нелетальный инфаркт миокарда наблюдался в 6 случаях (4,65%), из них 1 произошел в госпитальный период и был вызван тромбозом стента, остальные — в период

от 6 до 12 мес после полной реваскуляризации. Повторная реваскуляризация в основной группе потребовалась 8,5% пациентам, в контрольной группе — 7,5% ($p=0,87$). Частота событий MACCE (сердечно-сосудистая смертность, нелетальные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация) составила 0,1395 (18 случаев; 95% ДИ 0,0901–0,2098). Клиническая неэффективность в группе АКШ по итогам двухлетнего наблюдения за пациентами с тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX 23–32 балла относительно MACCE составила 0,163 [14] (рис.).

Рис. Результаты статистического анализа по критериям non-inferiority по частоте событий MACCE между группами ЧКВ и АКШ



Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

На основании анализа обработанных статистических данных, согласно критериям non-inferiority, можно сделать вывод о том, что меньшая эффективность стадийной эндоваскулярной реваскуляризации с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием и биодegradуемым полимером у больных ОКС и многососудистым поражением коронарного русла по частоте возникновения больших сердечно-сосудистых событий перед АКШ не доказана. АКШ сопоставимо с эндоваскулярной реваскуляризацией с применением стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием по частоте повторных реваскуляризации.

Полученные результаты в целом согласуются с ранее проведенными исследованиями, сравнивающими АКШ и ЧКВ у больных ишемической болезнью сердца [16–19]. Особенностью оказания хирургической реваскуляризации методом АКШ у больных ОКС с многососудистым поражением является необходимость проведения агрессивной интенсивной терапии для компенсации недостаточности кровообращения и стабилизации нестабильной стенокардии: игнорирование вышеназванных действий ухудшает результаты операций АКШ [19]. Принимая во внимание гораздо более высокую инвазивность и агрессивность АКШ, более длительное время, необходимое для разворачивания операционной, более высокие финансовые затраты, а также не всегда имеющиеся возможности выполнения данной методики в сжатые сроки во многих регионах России, предложенная стратегия стадийной эндоваскулярной реваскуляризации пациентов с ОКС и многососудистым поражением решает данную проблему. Применение стадийного подхода в вышеназванной группе пациентов не увеличивает количество возникающих больших сердечно-сосудистых событий. Несколько большая абсолютная частота повторных реваскуляризации в группе ЧКВ была вполне ожидаемым результатом, однако процент повторных реваскуляризации с использованием стентов 3-го поколения значительно меньше, чем с использованием стентов с лекарственным покрытием 1-го или 2-го поколения, и ненамного превышает процент повторных реваскуляризации АКШ [18–21], что и доказало отсутствие статистически достоверной разницы между группами в исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не доказана меньшая эффективность стадийной эндоваскулярной реваскуляризации коронарного русла с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием и био-

деградируемым полимером у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением по сравнению с аортокоронарным шунтированием по комбинированной точке возникновения больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ). АКШ сопоставимо с эндоваскулярной реваскуляризацией с применением стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием по частоте повторных реваскуляризации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fact sheet. [Updated January 2017] The top 10 causes of death. Available from: <http://www.who.org.com/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: risk scores, biomarkers and clinical judgment. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015;8:131–137. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.06.009.
3. Nicholl J, Mason S. Return of the «corridors of shame». *BMJ.* 2013;347:f4343. doi: 10.1136/bmj.f4343.
4. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78–e140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
5. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Moreno R, Mehta SR. Nonculprit vessel intervention: let’s COMPLETE the evidence. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):418–420. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.029.

9. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(4). pii: e002142. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002142.
10. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):315–324. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.047.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
12. Gnani R, Rusconi R, Dalmasso M, et al. Gender, socioeconomic position, revascularization procedures and mortality in patients presenting with STEMI and NSTEMI in the era of primary PCI. Difference or inequities? *Int J Cardiol.* 2014;176(3):724–730. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.107.
13. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. Guidance for industry. [November 2016] Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>.
14. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961–972. doi: 10.1056/NEJMoa0804626.
15. Kappetein AP. Optimal revascularization strategy with three-vessel disease and/or left main disease. The 2-year outcomes of the SYNTAX trial. [September 2, 2009] Presented at: ESC Congress 2009. Barcelona, Spain. Available from: <https://docslide.net/download/link/optimal-revascularization-strategy-in-patients-with-three-vessel-disease-and-or-left-main-disease-the-2-year-outcomes-of-the-syntax-trial-a-pieter-kappetein>.
16. Eefing F, Nathoe H, Dijk D, et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation.* 2003;108(23):2870–2876. doi: 10.1161/01.CIR.0000100723.50363.2C.
17. Thiele H, Oettel S, Jacobs S, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: a 5-year follow-up. *Circulation.* 2005;112(22):3445–3450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578492.
18. Thuijs D, Mohr FW, Serruys PW, et al. 10-year survival after bypass surgery versus drug-eluting stents: preliminary results of the randomized SYNTAX extended survival study «SYNTAXES». 2018. Available from: https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept24-Mon/3pmET_SYNTAXES-tct-2018.pdf.
19. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1718–1727. doi: 10.1056/NEJMoa1100452.
20. Ягафаров И.Р., Сибгатуллин Н.Г., Закиров И.Р., и др. Региональный опыт хирургического лечения острого коронарного синдрома // *Казанский медицинский журнал.* — 2015. — Т96. — №3. — С. 330–334. [Yagafarov IR, Sibgatullin NG, Zakirov IR, et al. Regional experience of acute coronary syndrome surgical treatment. *Kazan Med J.* 2015;96(3):330–334 in Russ] doi: 10.17750/KMJ2015-330.
21. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):538–545. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.038.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бочаров Александр Владимирович

канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения
Костромской областной клинической больницы имени Королева Е.И.;

адрес: 156013, Кострома, пр. Мира, д. 114,

e-mail: bocharovav@mail.ru, **SPIN-код:** 6073-1445, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Попов Леонид Валентинович

д-р мед. наук, профессор, зав. отделением кардиохирургии

Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова;

e-mail: popovcardio@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

НАРУШЕНИЕ ТОНКОЙ МОТОРИКИ КИСТИ ПОСЛЕ ЛАТЕРАЛИЗОВАННОГО ИНСУЛЬТА: ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И СЕНСОМОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ

Е.В. Екушева, А.А. Комазов

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. Нарушение мелкой моторики в кисти является одной из наиболее частых причин стойкой утраты профессиональных навыков, социальной дезадаптации, невозможности самообслуживания у пациентов после инсульта, что в итоге приводит к существенному снижению качества их жизни. **Цель** — изучение особенностей двигательных нарушений в кисти у пациентов после инсульта в зависимости от латерализации поражения. **Методы.** Обследовано 26 пациентов после первичного ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии правого ($n=12$) или левого ($n=14$) полушария головного мозга. Средний возраст больных — $55,7 \pm 7,3$ года. Пациенты с правополушарным ишемическим инсультом были сопоставимы с больными, имеющими левополушарное поражение, по возрасту, длительности заболевания, размеру патологического очага и соотношению мужчин и женщин. **Результаты.** У всех пациентов после ишемического инсульта наблюдались двигательные нарушения в виде гемипареза легкой и умеренной степени выраженности. **Обсуждение.** Предполагается наличие дифференцированных механизмов развития нарушений тонких и высококоординированных произвольных движений в кисти у больных после ишемического инсульта в зависимости от латерализации супратенториального поражения: диффузное расстройство афферентного обеспечения при правополушарном поражении и билатеральный эфферентный дефицит при поражении левой гемисферы. **Заключение.** Полученные данные о дифференцированных механизмах развития нарушений тонких и высококоординированных произвольных движений в кисти у больных после ишемического инсульта свидетельствуют о необходимости дальнейшего, более прицельного изучения данных расстройств в постинсультном периоде с целью оптимизации имеющихся методов реабилитационных мероприятий и повышения функциональных возможностей и качества жизни этой категории больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тонкая моторика, нейропластичность, сенсомоторная интеграция, реабилитация.

(Для цитирования: Екушева Е.В., Комазов А.А. Нарушение тонкой моторики кисти после латерализованного инсульта: процессы нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):16–22. doi: 10.17816/clinpract10116–22)

DISORDERS OF FINE MOTOR SKILLS AFTER A STROKE: THE PROCESSES OF NEUROPLASTICITY AND SENSORIMOTOR INTEGRATION

E.V. Ekusheva, A.A. Komazov

Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Unit “Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia”, Moscow, Russian Federation

Background. Impairment of fine motor skills in the hand is one of the most frequent causes of the persistent loss of professional skills, social maladjustment, and the impossibility of self-care in patients after a stroke, which ultimately leads to a significant reduction in the quality of their life. The article discusses the features of the fine motor skills’ impairment in the hand in patients after a stroke, in the context of a lateralized hemispheric lesion. **Methods.** We have studied 26 patients after a primary ischemic stroke in the pool of middle cerebral artery of the right ($n=12$) or left ($n=14$) brain hemisphere. The average age

of patients was 55.7 ± 7.3 years. Patients with a right-sided ischemic stroke were comparable to those with a left-sided stroke in their age, disease duration, size of the lesion and the gender ratio. **Results.** All the patients after an ischemic stroke had motor impairment in the form of a hemiparesis of a mild or moderate degree. **Discussion.** We suggest the existence of differentiated mechanisms for the development of fine and highly coordinated voluntary movements in the hand of patients after an ischemic stroke, depending on the lateralization of the supratentorial lesion: diffuse deficit of the afferent support in a right-sided ischemic stroke vs. bilateral efferent deficit for a left hemisphere lesion. **Conclusion.** The obtained data on the differentiated mechanisms for the development of fine and highly coordinated voluntary movements in the hand of patients after an ischemic stroke warrant the necessity of a further, more targeted research on those disorders in the post-stroke period, on order to optimize the existing rehabilitation approaches and improve the functional potential and quality of life of such patients.

Keywords: ischemic stroke, fine motor skills, neuroplasticity, sensorimotor integration, rehabilitation.

(**For citation:** Ekusheva EV, Komazov AA. Disorders of Fine Motor Skills after a Stroke: the Processes of Neuroplasticity and Sensorimotor Integration. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):16–22. doi: 10.17816/clinpract10116–22)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Церебральный инсульт по-прежнему занимает лидирующие позиции по показателям общей смертности в России и первичной инвалидности [1, 2], обусловленной резидуальным неврологическим дефектом, представленным у большей части пациентов стойкими двигательными нарушениями различной степени выраженности. У 80–90% выживших после острого нарушения мозгового кровообращения больных наблюдается парез верхней конечности [3], причем в 40% случаев двигательные нарушения в руке сохраняются пожизненно [4], значительно изменяя моторику пациентов после ишемического инсульта (ИИ) и полностью перестраивая их двигательный стереотип [5].

Дефицит тонких двигательных навыков имеет такое же значение для человека, как и нарушение глобальных движений, поскольку оказывает значительное влияние на повседневную жизнедеятельность: в частности, при застегивании пуговиц, открывании двери, удерживании столовых приборов, расчесывании, письме и др. Нарушение мелкой моторики в кисти является одной из наиболее частых причин стойкой утраты профессиональных навыков, социальной дезадаптации, невозможности самообслуживания у пациентов после инсульта, что в итоге приводит к существенному снижению качества их жизни [6–8]. Только у 5% больных функция кисти восстанавливается полностью [9]. Нередко даже при хорошем двигательном восстановлении после инсульта в той или иной степени наблюдается выраженный синдром «приученного неиспользования»

кисти в повседневной практике — до 20% случаев [9, 10], а у большинства больных даже при хороших перспективах функционального восстановления в значительной степени наблюдается неиспользование руки и кисти [11], которое в рутинной клинической практике практически не диагностируется.

Несмотря на достаточно пристальное исследование процессов восстановления постинсультного дефицита в кисти в последнее десятилетие, многие вопросы этого направления остаются не вполне изученными. В настоящее время можно отметить определенные успехи в области исследования процессов функционального восстановления постинсультного дефицита и реабилитации больных после ИИ с нарушением тонкой моторики [4, 9, 12–15], в том числе при помощи современных методик функционального восстановления в паретичной руке с использованием принципа биологической обратной связи («сенсорной перчатки») [9], автоматизированных и роботизированных устройств, игровых и компьютерных стратегий [13, 15, 16]. Вместе с тем изучение патогенеза двигательных нарушений в кисти у пациентов после инсульта, в том числе в контексте латерализованного полушарного поражения, продолжает оставаться актуальным, что и явилось **целью настоящего исследования.**

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Обследовано 26 пациентов после первичного ИИ в бассейне средней мозговой артерии правого (12) или левого (14) полушария головного мозга. Средний возраст больных составил $55,7 \pm 7,3$ года.

Длительность заболевания с момента инсульта — от 6 до 12 мес. Диагноз верифицирован по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: размер супратенториальных очагов составлял от 1 до 3 см. Контрольную группу составили 20 сопоставимых по возрасту здоровых испытуемых. Все исследуемые были правшами и имели в той или иной степени нарушение тонкой моторики в кисти после ИИ.

Критерии отбора

- возраст от 18 до 70 лет;
- отсутствие синдрома игнорирования (неглекта), психических, онкологических заболеваний, выраженных когнитивных и двигательных нарушений и соматических болезней в стадии декомпенсации.

Статистический анализ

Для объективизации степени выраженности клинических симптомов использовались оригинальные и унифицированные международные шкалы:

- оригинальная анкета для оценки выраженности двигательных нарушений;
- подраздел «Н» шкалы для исследования функциональных возможностей верхней конечности для оценки тонкой моторики кисти;
- модифицированная Ноттингемская шкала для анализа сенсорных нарушений;
- шкала или индекс степени функциональной независимости и повседневной активности Бартела.

Для статистической оценки полученных данных применяли параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона/Манна–Уитни соответственно, на базе компьютерной программы Statistica для Windows 7.0. Во всех статистических критериях за величину уровня значимости принимали значение 0,05 (при значении $p < 0,05$ различия или корреляции считались статистически значимыми).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов после ИИ наблюдались двигательные нарушения в виде гемипареза легкой и умеренной степени выраженности: в руках мышечная слабость была наибольшей, при этом дистальный парез отмечался чаще и был более выражен (3, реже 2 балла по оригинальной анкете для оценки двигательных нарушений), чем прокси-

мальный парез (2, реже 1 балл). У многих пациентов (65,7%) обращало на себя внимание наличие на стороне поражения ульнарного двигательного дефекта или симптома Вендеровича (Вендеровича–Россолимо) в виде сложности противостоять принудительному отведению приведенного мизинца в сторону, указывающего даже на легкую степень поражения. У всех больных (100%) на стороне гемипареза определялось в той или иной степени нарушение тонкой моторики: диапазон значений от 1 (15,4%) до 4 (11,5%) баллов (согласно подразделу «Н» шкалы для исследования двигательных нарушений верхней конечности). Моторный дефицит на ипсилатеральной или противоположной стороне тела в группе в целом обнаруживался в 19,2% случаев. Афферентные нарушения на стороне пареза определялись у подавляющего числа исследуемых больных (73,1%) и были представлены преимущественно нарушением сложных видов чувствительности (76,9%), среди которых чаще наблюдалось расстройство стереогноза (73,1%), коррелирующее с худшими функциональными возможностями пациентов, оцениваемыми по шкале Бартела ($r = -0,44$ при $p < 0,05$). Также отмечалось расстройство поверхностной (46,2%) и глубокой чувствительности, преимущественно проприоцептивной модальности (53,8%). На противоположной очагу ИИ стороне тела в 26,9% случаев были обнаружены афферентные нарушения — нарушение тактильной и проприоцептивной модальностей.

Пациенты с правополушарным ИИ достоверно не отличались от больных с левополушарным ИИ по среднему возрасту, длительности заболевания, размеру патологического очага и соотношению мужчин и женщин, что позволило корректно анализировать полученные в этих группах данные. Анализ постинсультных расстройств в зависимости от латерализации поражения показал, что у больных с правополушарным ИИ достоверно чаще наблюдались сопоставимое снижение мышечной силы в проксимальных и дистальных отделах с преобладанием в руке, расстройство сложных видов чувствительности в виде нарушения или отсутствия стереогноза (до 75,0%) и дискриминационной (до 66,7%) чувствительности, а также более низкие функциональные возможности самих пациентов ($43,7 \pm 5,3$ по шкале Бартела). Достоверными клиническими особенностями на ипсилатеральной стороне у этих больных были нарушение стереогноза (до 16,7%) и чувство дискриминации (до 33,3%).

У пациентов с левополушарным ИИ на стороне гемипареза достоверно чаще отмечались более «локальный», преимущественно в дистальных отделах парез; спастичность, сопоставимая по выраженности с мышечной слабостью ($2,6 \pm 1,3$ и $2,6 \pm 1,3$ балла соответственно, согласно оригинальной шкале для оценки выраженности двигательных нарушений), преимущественно в дистальном отделе руки (до 78,6%); расстройство проприоцептивной (до 57,1%) и поверхностной (до 50,0%) чувствительности; а на противоположной гемипарезу стороне — дистальный парез в руке (до 28,6%) и положительный симптом Вендеровича (до 21,4%).

При поражении правой гемисферы у пациентов после ИИ наблюдалось нарушение моторики в паретичной кисти на этапе завершения выполнения заданий (при выполнении одноименного теста), тогда как при поражении левой — патология высококоординированных и согласованных движений при выполнении наиболее сложных заданий на тонкую моторику, особенно в начале их выполнения и/или при условии определенных временных рамок для задания. Важно заметить, что у больных после левополушарного ИИ также определялось нарушение дифференцированных и координированных движений в непораженной кисти как в обычной жизни, так и при выполнении теста на тонкую моторику. У части пациентов после правополушарного ИИ (16,7%) при неврологическом осмотре наблюдалась неловкость правой руки, однако эти явления были достоверно менее выражены, чем аналогичный дефицит после поражения левой гемисферы (28,6%). Также у пациентов с левополушарным ИИ наблюдалась положительная корреляционная связь между выраженностью нарушения тонкой моторики (в одноименном тесте) и уровнем функциональной независимости согласно индексу Бартела ($r=0,46$ при $p<0,05$), более выраженная, чем у всех больных после ИИ или после правополушарного ИИ ($r=0,36$ и $0,32$ соответственно; $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало существенную представленность и определенные особенности наиболее сложных и высококоординированных произвольных движений в кисти у пациентов после латерализованного ИИ. Полученные данные позволяют предположить наличие дифференцированных механизмов развития

нарушений тонких и высококоординированных произвольных движений в кисти у больных после ИИ в зависимости от латерализации супратенториального поражения: диффузное расстройство афферентного обеспечения при правополушарном поражении и билатеральный эфферентный дефицит при поражении левой гемисферы. На наш взгляд, неловкость в непораженной кисти у пациентов после правополушарного ИИ связана с существующими афферентными нарушениями, не предъявляемыми этими больными, а не имеющейся дисфункцией эфферентного потока на противоположной гемипарезу стороне.

Тонкая моторика кисти является сложным и многокомпонентным двигательным актом, представляющим собой совокупность мелких высококоординированных, точных и согласованных движений [9]. Обсуждается важность интактного афферентного потока для точного контроля выполнения тонких и целенаправленных сокращений мелких мышц кисти [12, 17–20], нарушение которого является одним из факторов, затрудняющих и замедляющих функциональное восстановление мелкой моторики.

Известно, что процессы нейропластичности или способность мозга взрослого человека к структурной и функциональной реорганизации и мультимодальной интеграции происходят на протяжении всей жизни, при этом как в двигательной, так и в афферентной системах, неразрывно связанных между собой, наблюдаются параллельно происходящие пластические изменения, которые взаимовлияют и взаимодополняют друг друга [14, 17, 21, 22]. Тесное эфферентно-афферентное взаимодействие, или сенсомоторная интеграция, не ограничивается лишь M1- и S1-церебральными областями, существуя также между вторичными и третичными полями моторной и соматосенсорной коры головного мозга и на всех уровнях нервной системы, представляя таким образом структурно-функциональную мультимодальную динамичную систему [17, 23, 24]. Существует тесная связь афферентной и эфферентной составляющей биологического процесса нейропластичности: отмечена реорганизация сенсорной коры в ответ на повреждение двигательных зон мозга, а небольшие патологические процессы в области соматосенсорной коры могут вызывать изменения в моторных областях представительства пальцев [25], когда сенсорный дефицит сочетается с нарушением

выполнения координированных и ловких движений [17]. Замедленность движений и неловкость при произвольной двигательной активности, как и нарушение последовательности чередования отдельных компонентов моторного акта при дифференцированных движениях пальцев кисти у пациентов с поражением теменной доли, была впервые описана О. Фестером в 1936 г. и представлена им как «афферентный парез» [26]. Это связано с тем, что для осуществления акта тонких целенаправленных движений в кисти необходима полностью интактная соматосенсорная система [12], поэтому афферентная недостаточность приводит к расстройству двигательных функций в виде значительного нарушения тонких дифференцированных и целенаправленных действий из-за отсутствия слаженности, точности и плавности при их выполнении даже при сохранности мышечной силы и полном объеме движений [17].

На всех уровнях центральной нервной системы сенсорная информация с помощью различных механизмов влияет на обеспечение, видоизменение, согласно двигательной задаче, и реализацию моторного контроля [27]. В частности, это осуществляется на всех уровнях системы двигательного анализатора с помощью механизмов обратной связи (feedback) и опережающего контроля (feed-forward) [17]. Принцип обратной связи является универсальным для работы всей центральной нервной системы как «по горизонтали», так и «по вертикали», и система feedback функционирует постоянно и относительно медленно: она необходима для поддержания позы и регулирования медленных движений [17]. Механизм feed-forward используется при разнообразных моторных задачах, в основном для быстрых движений, для снабжения «опережающей» информацией в ситуации приспособления к различным переменным двигательного акта. В отличие от механизма обратной связи эта система «включается» по мере необходимости, что позволяет системе двигательного анализатора оперативно реагировать на меняющиеся условия и задачи [17, 27, 28]. Кроме того, афферентный поток, особенно проприоцептивный, используя ранее указанные механизмы, обеспечивает гибкость двигательного управления. В частности, для точного контроля выполнения тонких и целенаправленных сокращений мелких мышц кисти необходимо наличие постоянного афферентного потока [17, 21, 27].

Следует отметить, что для осуществления любого произвольного движения необходимо непрерывное взаимодействие обоих полушарий головного мозга [5]. В частности, латерализованная моторика рук требует участия двигательных полей обеих гемисфер, в том числе поля M1 [3, 5, 29, 30], при большем вовлечении структур и систем контрлатерального полушария при движении одной рукой [3, 31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о дифференцированных механизмах развития нарушений тонких и высококоординированных произвольных движений в кисти у больных после ИИ свидетельствуют о необходимости дальнейшего, более прицельного изучения данных расстройств в постинсультном периоде для оптимизации имеющихся методов реабилитационных мероприятий и повышения функциональных возможностей и качества жизни этой категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта // *Consilium Medicum*. — 2004. — Т.6. — №8. — С. 610–614. [Skvortsova V.I. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2004;6(8):610–614. (In Russ).]
2. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2017. — Т.11. — №1. — С. 80–89. [Barkhatov YuD, Kadykov AS. Prognostic factors for recovery of motor dysfunction following ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2017;11(1):80–89. (In Russ).] doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
3. Staines WR, Bolton DA, McIlroy WE. *Sensorimotor control after stroke*. In: The behavioral consequences of stroke. Eds. T A Schweizer, R L Macdonald. New York: Springer Science, 2014. pp. 37–49.
4. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Fron Hum Neurosci*. 2016; 10:442. doi: 10.3389/fnhum.2016.00442.
5. Haas B. *Motor Control*. In: Human Movement. Eds. T Everett, C Kell. Edinburgh: Churchill, Livingstone, 2010. pp. 47–60.

6. Hooker J, Libbe D, Park S, Paul J. Fine motor friend. Topics in stroke rehabilitation. *Top Stroke Rehabil.* 2011;18(4):372–377. doi:10.1310/tsr1804-372.
7. Hoogendam Y Y, van der Lijn F, Vernooij M W, et al. Older age-relates to worsening of fine motor skills: a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Fron Aging Neurosci.* 2014;6:259. doi:10.3389/fnagi.2014.00259.
8. Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Fron Hum Neurosci.* 2015;9:265. doi:10.3389/fnhum.2015.00265.
9. Можейко Е.Ю. Восстановление когнитивных нарушений и тонкой моторики после инсульта с использованием компьютерных программ и принципа биологической обратной связи: Автореф. дис. ... д-р мед.наук. — Красноярск: Краснояр. гос. мед. акад. им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 2014. — 48 с. [Mozhejko E Yu. *Vosstanovlenie kognitivnykh narushenij i tonkoj motoriki posle insul'ta s ispol'zovaniem komp'yuternykh program i printsipa biologicheskoy obratnoj svyazi.* [dissertation abstract] Krasnoyarsk: Krasnoyar. gos. med. akad. im. prof. V.F. Vojno-Yasenetskogo; 2014. 48 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005547839>. Ссылка активна на 14.12.2018.
10. Page SJ. Modified constraint-induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil Neurol Repair.* 2005;19(1):27–32. doi: 10.1177/1545968304272701.
11. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner GM. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology.* 2009; 73(3):195–201. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b27.
12. Bernocchi P, Mulè C, Vanoglio F, et al. Home-based hand rehabilitation with a robotic glove in hemiplegic patients after stroke: a pilot feasibility study. *Top Stroke Rehabil.* 2018; 25(2):114–119. doi: 10.1080/10749357.2017.1389021.
13. Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, et al. Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: follow-up results. *Arch Physical Med Rehabil.* 2004;85:1106–1111. doi: 10.1016/j.apmr.2003.11.028.
14. Smith M-C, Stinear C. Plasticity and motor recovery after stroke: implications for physiotherapy. *New Zealand J Physiotherapy.* 2016;44(3):166–173. doi: 10.15619/nzjp/44.3.06.
15. Hesse S, Werner MA, Pohl M, et al. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke a singleblinded randomized trial in two centers. *Stroke.* 2005; 36:1960–1966. doi: 10.1161/01.STR.0000177865.37334.ce.
16. Hesse S, Schmidt H, Werner C. Machines to support motor rehabilitation after stroke: 10 years of experience in Berlin. *J Rehabil Res Dev.* 2006; 43(5):671–678. doi: 10.1682/jrrd.2005.02.0052.
17. Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: Автореф. дис. ... д-р мед.наук. — Москва: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова, 2016. — 48 с. [Ekusheva EV. *Sensomotornaya integratsiya pri porazhenii tsentral'noj nervnoj sistemy: klinicheskie i patogeneticheskie aspekty.* [dissertation abstract] Moscow: Ros. nats. issled. med. un-t im. N.I. Pirogova, 2016. 48 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006661768>. Ссылка активна на 24.12.2018.
18. Simo LS, Ghez C, Botzer L, Scheidt RA. A quantitative and standardized robotic method for the evaluation of arm proprioception after stroke. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011:8227–8230. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6092029.
19. Smith AL, Staines WR. Externally cued inphase bimanual training enhances preparatory premotor activity. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(9):1846–1857. doi: 10.1016/j.clinph.2012.02.060.
20. Wasaka T, Kakigi R. *Sensorimotor integration.* In: Magnetoencephalography. From signals to dynamic cortical networks. Eds. S Supek, CJ Aine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014. pp. 727–42. doi: 10.1007/978-3-642-33045-2_34.
21. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2016. — Т.10. — №1. — С. 57–64. [Damulin I V, Ekusheva E V. A clinical value of neuroplasticity in ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii.* 2016;10(1):57–64. (In Russ).]
22. McDonnell M, Koblar S, Ward NS, et al. An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation. *BMC Neurology.* 2015;(15):109. doi: 10.1186/s12883-015-0356-7.
23. Vahdat S, Darainy M, Ostry DJ. Structure of plasticity in human sensory and motor networks due to perceptual learning. *J Neur.* 2014;34(7):2451–2663. doi: 10.1523/jneurosci.4291-13.2014.

24. Ostry DJ, Gribble PL. Sensory plasticity in human motor learning. *Trends Neurosci.* 2016;39(2):114–123. doi: 10.1016/j.tins.2015.12.006.
25. Hosp JA, Luft AR. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plasticity.* 2011;2011:1–9. doi: 10.1155/2011/871296.
26. Найдин В.Л. *Афферентные парезы при поражении теменной доли (клиника, патогенез, восстановительная терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М.: Моск. мед. ин-т им. И.М. Сеченова, 1967. — 18 с. [Najdin VL. *Afferentnye parezy pri porazhenii temennoj doli (klinika, patogenez, vosstanovitel'naya terapiya).* [dissertation abstract] Moscow: Mosk. med. in-t im. I.M. Sechenova, 1967. 18 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006414740>. Ссылка активна на 14.12.2018.
27. Koziol LF, Budding DE, Chidekel D. Sensory integration, sensory processing, and sensory modulation disorders: putative functional neuroanatomic underpinnings. *Cerebellum.* 2011;10(4):770–792. doi: 10.1007/s12311-011-0288-8.
28. Jones C, Nelson A. Promoting plasticity in the somatosensory cortex to alter motor physiology. *Translat Neur.* 2014;5(4):260–268. doi: 10.2478/s13380-014-0230-x.
29. Liuzzi G, Hörniß V, Hoppe J, et al. Distinct temporospatial interhemispheric interactions in the human primary and premotor cortex during movement preparation. *Cerebral Cortex.* 2010;20(6):1323–1331. doi: 10.1093/cercor/bhp196.
30. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2014. — Т.114. — №3. — С. 92–97. [Ekusheva EV, Damulin IV. The interhemispheric asymmetry in normalcy and pathology. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(3):92–97. (In Russ).]
31. Haaland KY, Elsinger CL, Mayer AR, et al. Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *J Cognitive Neurosci.* 2004;16:621–636. doi: 10.1162/089892904323057344.
32. Schaefer SY, Haaland KY, Sainburg R L. Hemispheric specialization and functional impact of ipsilesional deficits in movement coordination and accuracy. *Neuropsychol.* 2009;47(13):2953–2966. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.025.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Екушева Евгения Викторовна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;
адрес: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91,
e-mail: ekushevaev@mail.ru

Комазов Алексей Анатольевич

ассистент кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

МЕТОДИКА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТЕАТОМЕТРИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Д.Ю. Венидиктова, А.В. Борсуков, А.В. Алипенкова, А.В. Еремкина, А.О. Тагиль, В.А. Трушова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Введение. В основе метаболического синдрома лежат увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия. Одним из серьезных проявлений метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени — стеатоз и стеатогепатит. **Цель** — оценка эффективности диагностической методики ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** Были обследованы 68 пациентов в возрасте 19–62 лет (медиана возраста 40,5 года), из них 30 мужчин (44,1%) и 38 женщин (55,9%), по единому диагностическому алгоритму из 7 (8) этапов: анкетирование, клинический осмотр, неинвазивная биоимпедансометрия, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование печени в В-режиме, определение гепаторенального индекса, ультразвуковая стеатометрия, биопсия печени. **Результаты.** У 4 пациентов (5,88%), имеющих клиническую картину метаболического синдрома, не было выявлено признаков стеатоза печени методами инструментальной диагностики; у 7 пациентов (10,3%), не имеющих клинической картины метаболического синдрома, была диагностирована жировая инфильтрация печени. Признаки стеатогепатита присутствовали у 19 (27,9%) пациентов, признаки цирроза печени — у 2 (2,9%). Чувствительность и специфичность В-режима составили 60,3 и 72,6% соответственно, ультразвукового определения гепаторенального индекса — 44,3 и 51,9%, ультразвуковой стеатометрии — 90,6 и 92,2%. **Заключение.** Ультразвуковая стеатометрия — информативный метод для скрининга неалкогольной жировой болезни печени. Корреляция (r) УЗ-данных диагностики стеатоза с биопсией на стадии S0 соответствует 0,81, на стадии S1 — 0,68, на стадии S2 — 0,74, на стадии S3 — 0,88, что свидетельствует о высокой информативности данного метода.

Ключевые слова: ультразвуковая стеатометрия, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, метаболический синдром.

(Для цитирования: Венидиктова Д.Ю., Борсуков А.В., Алипенкова А.В., Еремкина А.В., Тагиль А.О., Трушова В.А. Методика ультразвуковой стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени: пилотные результаты. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):23–29. doi: 10.17816/clinpract10123–29)

ULTRASOUND STEATOMETRY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PILOT RESULTS

D.Yu. Venidiktova, A.V. Borsukov, A.V. Alipenkova, A.V. Eremkina, A.O. Tagil, V.A. Trushova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Objective. To evaluate the effectiveness of the ultrasound steatometry technique in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** 68 patients aged 19–62 years (median age 40.5 years) were examined, 30 men (44.1%) and 38 women (55.9%), who underwent a single diagnostic algorithm of 7 (8) stages: questioning, clinical examination, noninvasive bioimpedance, biochemical blood test, liver ultrasound in B-mode, determination of hepatorenal index, ultrasound steatometry, liver biopsy. **Results.** In 4 patients (5.88%), a remote clinical picture of the metabolic syndrome, fatty liver infiltration was diagnosed. Signs of steatohepatitis were present in 19 (27.9%) patients, signs of cirrhosis — in 2 (2.9%). The sensitivity and specificity were 60.3% and 72.6%, respectively, for the B-mode, 44.3% and 51.9%,

respectively, for the ultrasound measurement of the hepatorenal index, 90.6% and 92.2%, respectively, for ultrasonic steatometry. **Conclusion.** Ultrasound steatometry is an informative method for screening of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Correlation (r) of the ultrasound diagnosis of steatosis with biopsy at the stage S0 corresponds to 0.81, at the stage S1 — to 0.68, at the stage S2 — to 0.74, at the stage S3 — to 0.88, that indicates a high information value of this method.

Keywords: ultrasound steatometry, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, metabolic syndrome.

(**For citation:** Venidiktova DYu, Borsukov AV, Alipenkova AV, Eremkina AV, Tagil A O, Trushova VA. Ultrasound Steatometry in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pilot Results. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):23–29. doi: 10.17816/clinpract10123–29)

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС), в основе которого лежат увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний или патологических состояний [1]. Ожирение в настоящее время представляет собой глобальную эпидемию, которой все чаще заболевают не только лица социально активной, трудоспособной возрастной группы (25–60 лет), но и дети. У женщин МС встречается реже, чем у мужчин. Согласно прогнозам, прирост количества пациентов с МС к 2025 г. составит около 50%. Распространенность МС в разных странах достигает 20–40% [2, 3].

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность среди пациентов с МС существенно выше по сравнению с лицами, не страдающими метаболическим синдромом [4, 5]. Наличие МС в несколько раз повышает риск развития таких патологических состояний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа; имеется высокий риск развития не только сердечно-сосудистых, кожных, психических, неврологических заболеваний, но и патологических изменений в печени: в частности, одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени — стеатоз и стеатогепатит с вариантами степени тяжести, такими как фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома [6, 7]. Ввиду широкого спектра патологических изменений, связанных с наличием МС, имеется острая необходимость в поиске оптимального и наиболее эффективного диагностического комплекса для единомоментной оценки большого числа параметров: выраженности подкожного и висцерального жира, распределения жировой ткани, а также наличия, характера и степени проявления жирового гепатоза [8–12].

Целью исследования стала оценка эффективности диагностической методики ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета в 2017–2018 гг. были обследованы 68 пациентов в возрасте 19–62 лет (медиана возраста 40,5 года), из них 30 мужчин (44,1%) и 38 женщин (55,9%).

Критерии включения:

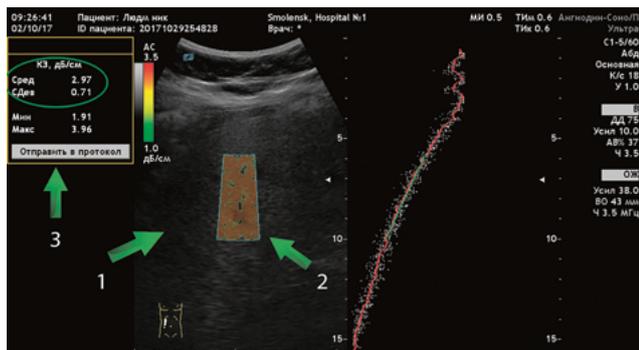
- согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- >33% жировой ткани у женщин и >20% у мужчин по данным неинвазивной биоимпедансометрии;
- отсутствие регулярного приема лекарственных препаратов;
- употребление алкоголя не более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- наличие жировой ткани <33% жировой ткани у женщин, <20% — у мужчин по данным неинвазивной биоимпедансометрии;
- регулярный прием лекарств;
- употребление алкоголя выше установленной нормы;
- >1 балла по опроснику CAGE (от Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener — скрининговое исследование алкоголизма) [13].

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя 7 (8) этапов.

Рис. 1. Методика проведения ультразвуковой стеатометрии



Примечание. 1 — печень, 2 — активная зона измерения, 3 — количественный показатель стеатометрии (коэффициент затухания ультразвуковой волны).

1-й этап. Анкетирование (выявление жалоб, которые свидетельствуют о наличии заболевания печени, сопутствующей патологии органов и систем органов, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, отягощенного семейного анамнеза, о характере питания и употребления алкогольных напитков).

2-й этап. Клинический осмотр пациента с оценкой роста (см), веса (кг), индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), объема талии (см), объема бедер (см), артериального давления (мм рт.ст.).

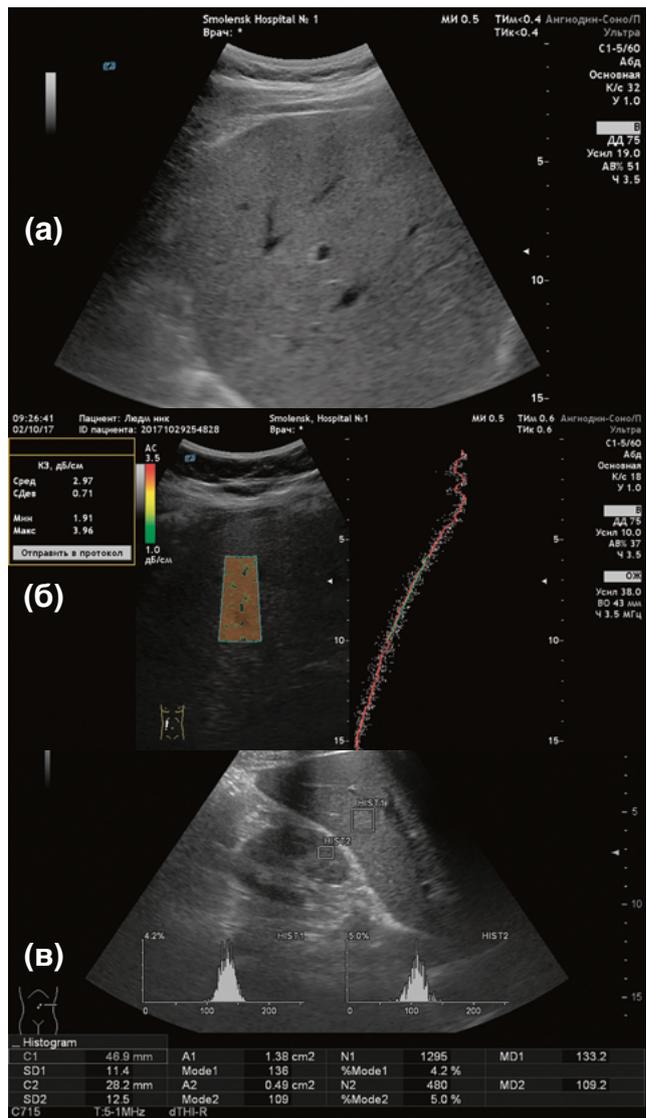
3-й этап. Неинвазивная биоимпедансометрия (оценка выраженности жирового сектора организма в процентном соотношении с целью определения возможности участия пациента в данном исследовании). Анализ состава тела выполнялся на биоимпедансных весах Omron BF-212 (HBF-212-EW, Китай).

4-й этап. Биохимический анализ крови с оценкой показателей аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, креатинина для выявления наличия воспалительного процесса в ткани печени, цирроза печени, сопутствующей патологии почек, сахарного диабета, холестеринемии.

5-й этап. Ультразвуковое исследование печени на аппарате Hitachi Preirus (Япония) в В-режиме с оценкой размеров органа (мм), эхогенности, звукопроводимости, визуализации крупных сосудов и желчных протоков с определением выраженности жировой инфильтрации печени.

6-й этап. Определение гепаторенального индекса (ГРИ) на аппарате Hitachi Preirus в В-режиме с построением гистограммы. Корректировка показателей осуществлялась с учетом наличия/отсутствия у пациентов сопутствующей патологии со стороны почек.

Рис. 2. Ультразвуковое исследование печени в мультипараметрическом режиме



Примечание. (а) — ультразвуковое исследование печени в В-режиме (увеличение органа в размере, эхогенность повышена, звукопроводимость снижена, мелкие и средние сосуды не визуализируются). (б) — ультразвуковое определение гепаторенального индекса (ГРИ 0,84). (в) — ультразвуковая стеатометрия (коэффициент затухания ультразвуковой волны 3,37 дБ/см).

7-й этап. Ультразвуковая стеатометрия печени на аппарате «БИОСС Ангиодин Соно-П/Ультра» (Россия) с визуальной и количественной оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см) (рис. 1). Исследование выполнялось в положении пациента лежа на спине с отведенной за голову рукой. Измерение проводилось натошак, датчик устанавливался в VI–VIII межреберье по средней подмышечной линии [14, 15]. Для определения выраженности стеатоза использовалась шкала (дБ/см), коррелирующая со степенью стеатоза по данным биопсии печени.

8-й этап. Биопсия печени ($n=21$) с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов с использованием шкал SAF (steatosis, activity, fibrosis — шкала стеатоза, активности и фиброза) и NAS (NAFLD activity score — шкала активности неалкогольной жировой болезни печени):

S0 — нет стеатоза: $<2,19$ дБ/см;

S1 — минимальный стеатоз: $<5\%$ гепатоцитов со стеатозом; $2,2-2,29$ дБ/см;

S2 — умеренный стеатоз: $<6-32\%$ гепатоцитов со стеатозом; $2,3-2,9$ дБ/см;

S3 — выраженный стеатоз: $<33-100\%$ гепатоцитов со стеатозом; $>2,9$ дБ/см.

Статистическая обработка данных с определением корреляционной связи проведена в программе STATISTICA 6.0. Выдвигались следующие статистические гипотезы:

- H0: при попарном сравнении информативность методов (количество пациентов, у которых были получены данные, идентичные гистологическому методу) одинаковая в одинаковые временные периоды;
- H1: информативность методов значительно отличается.

Результаты попарного сравнения информативности методов на разных этапах наблюдения за пациентом считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных, полученных на 2-м этапе диагностического алгоритма, отмечено, что

один из основных признаков наличия у пациента метаболического синдрома, а именно параметр объем талии/объем бедер, увеличен у 48 (70,6%) пациентов, индекс массы тела превышает нормальные значения у 61 (89,7%), причем ожирение III–IV степени присутствует у 22 (32,4%); 67 пациентов (98,5%) страдают артериальной гипертензией (табл.). У 4 (5,88%) пациентов с наличием метаболического синдрома, не было выявлено признаков стеатоза печени методами инструментальной диагностики, у 7 (10,3%), не имеющих клинической картины метаболического синдрома, диагностирована жировая инфильтрация печени (рис. 2). Признаки стеатогепатита присутствовали у 19 (27,9%) пациентов, признаки цирроза печени — у 2 (2,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковая стеатометрия — информативный метод для скрининга неалкогольной жировой болезни печени при минимально и максимально выраженном стеатозе.

Корреляция (r) УЗ-данных диагностики стеатоза с биопсией на стадии S0 соответствует 0,86, на стадии S3 — 0,85, что свидетельствует о высокой информативности данного метода.

Развитие стеатоза печени ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме, что говорит о необходимости включения ультразвуковой стеатометрии и неинвазивной биоимпедансометрии в диагностический алгоритм у пациентов данной группы.

Таблица

Клинико-диагностическая характеристика выборки

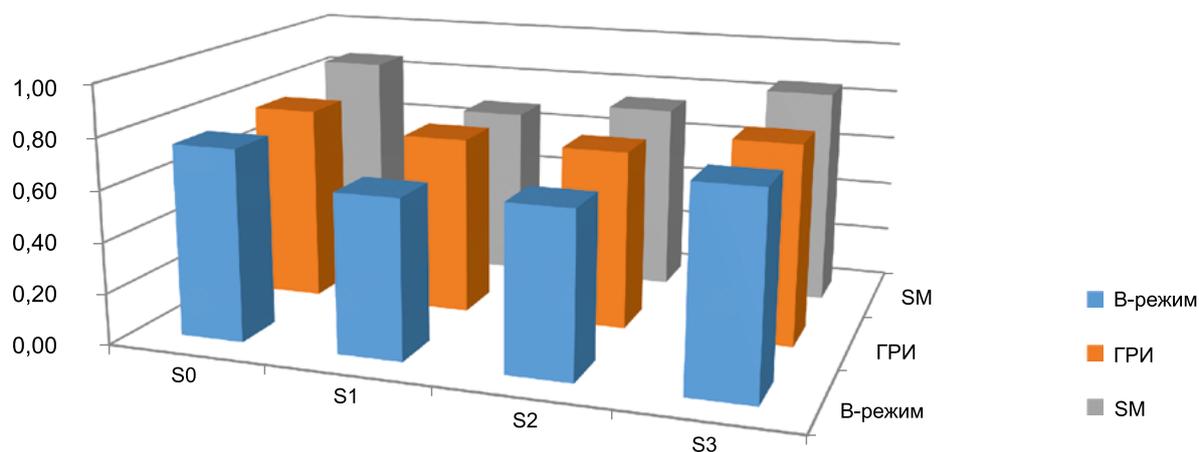
Параметр	Стеатоз выявлен* абс. (%)	Стеатоз отсутствует* абс. (%)	Всего абс. (%)
<i>Пол</i>			
Женщины	36 (52,9)	2 (2,9)	38 (55,8)
Мужчины	26 (38,2)	4 (5,9)	30 (44,1)
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>			
>25	57 (83,8)	4 (5,9)	61 (89,7)
<25	7 (10,3)	0 (0)	7 (10,3)
<i>Доля жировой ткани в организме, %</i>			
$>33\%$ жировой ткани у женщин $>20\%$ у мужчин	62 (91,2)	6 (8,8)	68 (100)

Таблица (окончание)

Уровень глюкозы, ммоль/л			
Нарушение толерантности к углеводам	8 (11,8)	1 (1,45)	9 (13,2)
Сахарный диабет 2-го типа	15 (22,1)	0 (0)	15 (22,1)
Уровень холестерина, ммоль/л			
>5,2	12 (17,6)	0 (0)	12 (17,6)
<5,2	11 (16,2)	2 (2,9)	13 (19,1)
Уровень АСТ/АЛТ, ед/л, при выходе показателей за пределы референсных значений			
<0,91	19 (27,9)	0 (0)	19 (27,9)
Объем талии/бедер, см			
>0,9 у мужчин и >0,85 у женщин	44 (64,7)	4 (5,88)	48 (70,6)
Уровень систолического артериального давления, мм рт.ст.			
<135	0 (0)	2 (2,9)	2 (2,9)
135–170	49 (72,1)	3 (4,4)	52 (76,5)
>170	14 (20,6)	1 (1,45)	15 (22,1)

Примечание. * — по результатам 7 (8) этапов диагностического алгоритма, чувствительность и специфичность В-режима составили 60,3 и 72,6% соответственно, ультразвукового определения гепаторенального индекса — 44,3 и 51,9%, ультразвуковой стеатометрии волны — 90,6 и 92,2%. Корреляционная связь между данными гистологического исследования биоптатов печени и мультипараметрического ультразвукового исследования приведена на рис. 3. АЛТ/АСТ — аланин-/ аспаратаминотрансфераза.

Рис. 3. Диаграмма: корреляция мультипараметрического ультразвукового исследования с гистологическим стадированием стеатоза по биопсии печени



	S0	S1	S2	S3
В-режим	0,75	0,62	0,64	0,77
ГРИ	0,77	0,70	0,70	0,78
SM	0,86	0,68	0,74	0,85

Примечание. ГРИ — гепаторенальный индекс (УЗИ), SM — ультразвуковая стеатометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dixon JB. Obesity in 2015: advances in managing obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(2):65–66. doi: 10.1038/nrendo.2015.221.
- Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis — the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):537–547. doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008.
- Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарматека.* — 2016. — Т.4. — №2. — С. 63–68. [Balukova EV, Baryshnikova NV, Belousova LN. Non-alcoholic fatty liver disease: the current state of the problem. *Farmateka.* 2016; 4(2):63–68. (In Russ).]
- Кошурникова А.С., Лукина Е.В. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения // *Лечащий врач.* — 2017. — №10. — С. 66. [Koshurnikova AS, Lukina EV. Obesity and metabolic syndrome: diagnosis, prevention and treatment. *Lechashhij vrach.* 2017;(10):66. (In Russ).]
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2015. — №6. — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG study 2. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015;(6):31–41. (In Russ).]
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. — М.: МЕДпресс-информ; 2016. — С. 155. [Ivashkin VT, Maevskaja MV, Zharkova MS, et al. *Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology.* Moscow: MEDpress-inform; 2016. pp. 155 (In Russ).]
- Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Сайфуллин Р.Ф., и др. Печень как орган-мишень при метаболическом синдроме и липидном дистресс-синдроме // *Здоровье. Медицинская экология. Наука. Владивосток.* — 2016. — №4. — С. 37–44. [Serdjukov DJU, Gordienko AV, Sajfullin RF, et al. Liver as a target organ in metabolic syndrome and lipid distress syndrome. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. Vladivostok.* 2016;(4):37–44. (In Russ).]
- Иванова С.Н., Килина О.Ю., Солошенко А.Н., Дмитриенко О.В. Возможности компьютерной томографии органов брюшной полости в диагностике проявлений метаболического синдрома. / Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»; октябрь 16–17, Самара; 2015. — С. 153–154. [Ivanova SN, Kilina OJu, Soloshenko AN, Dmitrienko OV. *Possibilities of the abdominal cavity computed tomography in the metabolic syndrome diagnosis.* Materials of the All-Russian conference «Contradictions of modern cardiology: controversial and unresolved questions»; October 16–17, 2015. pp. 153–154. (In Russ).]
- Изранов В.А., Казанцева Н.В., Белецкая М.А. Измерение объема печени с помощью визуализационных методов различной модальности // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта.* Серия: Естественные и медицинские науки. — 2017. — №2. — С. 52–64. [Izranov VA, Kazanceva NV, Beleckaja MA. Measurement of liver volume using visualization methods of various modalities. *Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta.* Serija: Estestvennye i medicinskie nauki. 2017;(2):52–64. (In Russ).]
- Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений // *Российский кардиологический журнал.* — 2014. — №9. — С. 48–53. [Libis RA, Isaeva EN. The possibility of using the index of visceral obesity in diagnosing the metabolic syndrome and predicting the risk of its complications. *Russian cardiology journal.* 2014;(9):48–53. (In Russ).]
- Сусляева Н.М., Завадовская В.Д., Шульга О.С., и др. Алгоритм дифференциальной диагностики абдоминального и висцерального ожирения у пациентов с избыточной массой тела // *Лучевая диагностика и терапия.* — 2014. — №3. — С. 61–66. [Susljaeva NM, Zavadovskaja VD, Shul'ga OS, et al. Algorithm for differential diagnosis of abdominal and visceral obesity in patients with excessive body weight. *Luhevaja diagnostika i terapija.* 2014;(3):61–66. (In Russ).]
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

13. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum*. — 2015. — №8. — С. 20–27. [Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Modern and perspective approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;(8): 20–27. (In Russ).]
14. Венидиктова Д.Ю., Борсуков А.В. Возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в диагностическом алгоритме у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2017. — Т.2. — №8. — С. 74–75. [Venidiktova DJu, Borsukov AV. Possibilities of dual-energy x-ray absorptiometry in a diagnostic algorithm in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lučevaja diagnostika i terapija*. 2017;2(8):74–75. (In Russ).]
15. Борсуков А.В., Андреев В.Г., Гельт Т.Д., и др. *Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров*. / Под ред. А.В. Борсукова. — Смоленск; 2017. — 376 с. [Borsukov AV, Andreev VG, Gelt TD, et al. *Shear-wave elastography: clinical cases analyses*. Ed by AV Borsukov. Smolensk; 2017. 376 p. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Венидиктова Дарья Юрьевна

аспирант Проблемной научно-исследовательской лаборатории

«Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: 92darv@gmail.com, **SPIN-код:** 8489-0188, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>

Борсуков Алексей Васильевич

д-р мед. наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории

«Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: bor55@yandex.ru, **SPIN-код:** 9412-4149, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Алипенкова Анна Валерьевна

студент 6-го курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: alipenkova@yandex.ru

Еремкина Алина Владимировна

студент 6-го курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: alinaeremkina1995@gmail.com, **SPIN-код:** 8431-2226, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9405-4920>

Тагиль Антон Олегович

студент 6-го курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: anton.tagil95@gmail.com, **SPIN-код:** 4740-8156, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6400-8405>

Трушова Валерия Александровна

студент 6-го курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: sgalaxy270615@gmail.com, **SPIN-код:** 5268-6074, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8535-4278>

КАРДИООНКОЛОГИЯ. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний привели к улучшению выживаемости пациентов и снижению смертности от рака. Тем не менее осложнения противоопухолевой терапии нередко оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В результате прямого влияния лучевой и химиотерапии на сердце происходит повреждение кардиомиоцитов, эндокарда и клапанов сердца, развитие дисфункции миокарда и/или сердечной недостаточности, которое определяется как кардиотоксичность. Сердечная недостаточность на фоне терапии рака была связана с 3,5-кратным увеличением риска смертности в сравнении с таковой при идиопатической кардиомиопатии. При этом определение риска кардиотоксичности зачастую представляется сложной задачей, что обусловлено различной восприимчивостью пациентов к тем или иным препаратам, назначением комбинированной противоопухолевой терапии, в том числе в сочетании с лучевым методом воздействия. Именно поэтому вероятность и сроки развития кардиотоксичности могут варьировать и не всегда зависят от исходного риска. Рекомендации по ведению таких пациентов в большинстве случаев основаны на мнении экспертов. В данной статье приведены рекомендации по профилактике и терапии кардиотоксичности, изложенные в согласительном документе Европейского общества кардиологов 2016 г.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность.

(Для цитирования: Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10131-41>)

CARDIOONCOLOGY. BASIC PRINCIPLES OF PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS

E.V. Plokhova, D.P. Doundoua

Federal Research and Clinical Center FMBA, Moscow, Russian Federation

Advances in the diagnostics and treatment of cancer have led to improved survival of patients and decreased mortality. Cardiovascular complications (CVC) however, are among the most frequent side effects of anticancer treatment, which can have an adverse effect on the prognosis. This may be the result of cardiotoxicity, which involves direct effects of the radiation therapy and/or chemotherapy on the heart function and structure. Heart failure with cancer therapy was associated with a 3.5-fold increase in the risk of mortality compared with idiopathic cardiomyopathy. The cardiotoxicity risk assessment is often difficult, due to the different susceptibility of patients to drugs and their combinations, and coadministration of radiation therapy. Therefore, the likelihood of development and the time of occurrence of cardiotoxicity may vary and not always depend on the initial risk. Strategies for managing such patients are in most cases based on the expert opinion. This article provides recommendations for the prevention and therapy of cardiotoxicity, set out in the consensus of the European Society of Cardiology 2016.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, heart failure.

(For citation: Plokhova E, Doundoua D. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):32–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10131-41>)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ЭТАПЫ СКРИНИНГА

Очевидно, что для успешного лечения пациента с онкологическим заболеванием и минимизации побочных эффектов кардиотоксической терапии требуется совместная работа кардиолога и онколога. Относительно недавно появилась новая интегральная специальность — кардиоонкология, цель которой — предупредить и своевременно лечить сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при химио- и лучевой терапии онкологического заболевания [1]. Одной из важных задач кардиоонкологии является определение пациентов с высоким риском кардиотоксичности.

Кардиотоксичностью принято считать снижение насосной функции сердца при применении препаратов противоопухолевого действия и/или ионизирующего излучения [2]. При этом другие причины, отрицательно влияющие на сократительную функцию сердца, должны быть исключены. Согласно документу Европейского общества кардиологов, кардиотоксичность определяется

как снижение сократительной функции сердца, характеризуемое уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до уровня менее 53%. Снижение должно быть подтверждено повторным исследованием ФВ ЛЖ спустя 3 нед [3].

Важно отметить, что частота возникновения, время клинической манифестации и тяжесть проявлений кардиотоксичности могут различаться в зависимости от выбранного противоопухолевого лечения, кумулятивной дозы препарата, а также наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска (табл. 1). Некоторые виды лечения приводят к развитию кардиотоксичности на ранних этапах, другие — только годы спустя. Она может быть обратимой (так называемая кардиотоксичность II типа) или вызывать прогрессирующее необратимое повреждение миокарда (так называемая кардиотоксичность I типа). Кроме того, комбинация препаратов или их сочетание с лучевой терапией могут усиливать кардиотоксический эффект [3].

Таблица 1

Факторы риска кардиотоксичности [3]

Сердечно-сосудистые заболевания	Сердечно-сосудистые факторы риска
Сердечная недостаточность (с сохранной или сниженной ФВ)	Возраст (<18 лет; >50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклинов)
Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ<50% или повышение NT-proBNP*)	Семейный анамнез ранних ССЗ (<50 лет)
ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, доказанная ишемия миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство)	Артериальная гипертензия
Умеренная или тяжелая клапанная болезнь сердца с гипертрофией ЛЖ и/или поражением ЛЖ	Сахарный диабет
Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ	Гиперхолестеринемия
Гипертрофическая кардиомиопатия	Курение
Дилатационная кардиомиопатия	Злоупотребление алкоголем
Рестриктивная кардиомиопатия	Ожирение
Саркоидоз сердца с поражением миокарда	Гиподинамия
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Предшествующая терапия антрациклинами	
Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения	

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) — N-концевой пептид натрийуретического гормона, * — NT-proBNP >400 пг/мл в отсутствие других причин.

**Риск кардиотоксичности в зависимости
от химиотерапевтических препаратов и факторов риска пациента [4]**

Факторы риска	
Зависимые от препарата	Зависимые от пациента 1 балл на 1 фактор риска)
<p>Высокий (4 балла): Антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин</p> <p>Умеренный (2 балла): Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафиниб</p> <p>Низкий (1 балл): Дазатиниб, бевацизумаб, иматиниб, Лапатиниб</p> <p>Очень низкий (0 баллов): Этопозид, ритуксимаб, талидомид</p>	<p>Кардиомиопатия или сердечная недостаточность</p> <p>Ишемическая болезнь сердца или ее эквиваленты (периферический атеросклероз)</p> <p>Артериальная гипертония</p> <p>Сахарный диабет</p> <p>Терапия антрациклинами в анамнезе или сопутствующая терапия антрациклинами</p> <p>Предшествующая или сопутствующая радиационная терапия</p> <p>Возраст <15 лет или >65 лет</p> <p>Женский пол</p>
<p>Общий риск кардиотоксичности (количество баллов в зависимости от назначенного химиотерапевтического препарата + 1 балл за каждый фактор риска, зависимый от пациента):</p> <p>>6 баллов — очень высокий риск</p> <p>5–6 баллов — высокий риск</p> <p>3–4 балла — умеренный риск</p> <p>1–2 балла — низкий риск</p> <p>0 баллов — очень низкий риск</p>	

До начала терапии всем без исключения пациентам следует провести тщательную клиническую оценку, собрать анамнез, оценить наличие сердечно-сосудистых факторов риска или ССЗ, провести объективный осмотр, оценить электрокардиограмму (ЭКГ), в том числе интервал QT. Необходимо определить вероятную кардиоваскулярную токсичность выбранной терапии, ожидаемое преимущество противоопухолевого лечения и прогноз [4].

Исходно следует оценить размеры и сократительную функцию сердца (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), в том числе speckle-tracking-ЭхоКГ, радионуклидной диагностики или магнитно-резонансной томографии), определить уровень сердечных биомаркеров, таких как тропонин и предсердный натрийуретический пептид [5].

Существуют различные модели по оценке риска кардиотоксичности, однако ни одна из них не изучена в проспективных исследованиях. Поэтому в настоящее время предпочтителен комплексный индивидуальный подход с учетом всех факторов риска. Согласно предложенной модели (табл. 2), риск зависит не только от факторов, связанных с пациентом, но и от выбранного противоопухолевого лечения [4].

Если риск кардиотоксичности умеренный, высокий или очень высокий, то больной до начала

химиотерапии должен быть обследован кардиологом. Больным низкого и очень низкого риска достаточно собрать анамнез, провести объективный осмотр, оценить ЭКГ до и после химиотерапии. Больным умеренного риска до и после химиотерапии дополнительно проводят ЭхоКГ, определяют уровень биомаркеров — тропонина и предсердного натрийуретического пептида, при наличии показаний проводят нагрузочные пробы, мониторинг ЭКГ и артериального давления. Больным высокого и очень высокого риска кроме вышеперечисленного может понадобиться инвазивная или неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца, поражения аорты, периферических артерий, оценка состояния перикарда и др. В случае высокого сердечно-сосудистого риска при планируемой кардиотоксичной терапии или при осложнениях противоопухолевой терапии консультация кардионколога становится необходимой [4].

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Сроки и объем кардиопротекции (табл. 3) зависят от полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных. Если исходно на скрининге выявлены ССЗ или неконтролируемые сердечно-сосудистые факторы риска, следует добиться их коррекции и компенсации заболевания [3].

Кардиопротективные меры [3]

Химиотерапевтические препараты	Кардиопротективные меры
Все химиотерапевтические препараты	Выявление и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска
	Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН, периферического атеросклероза)
	Оценка интервала QTc, профилактика тахикардии типа «Пируэт»: <ul style="list-style-type: none"> • избегать назначения препаратов, удлиняющих интервал QT • контроль электролитов в крови
	Минимизировать лучевую нагрузку
Антрациклины и их аналоги	Ограничение кумулятивной дозы (мг/м ²): <ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин <800 • Доксорубицин <360 • Эпирубицин <720 • Митоксантрон <160 • Идарубицин <150
	Изменение способа доставки (липосомный доксорубицин)
	Дексразоксан как альтернатива
	иАПФ или БРА
	Бета-блокаторы
	Статины
Транстузумаб	Аэробные физические нагрузки
	иАПФ
	Бета-блокаторы

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, QTc — скорректированный интервал QT.

С онкологом также обсуждают возможность модификации или изменения схемы лечения основного заболевания, в том числе выбор менее кардиотоксичной терапии. Коррекция схем введения химиотерапевтических препаратов или снижение дозировок, минимизация лучевой нагрузки, где это возможно, — также зона профессиональной ответственности онколога. Так, например, для профилактики кардиотоксичности на фоне антрациклинов, особенно у пациентов с умеренным/высоким риском, следует рассмотреть вопрос об уменьшении кумулятивной дозы препарата, использовании непрерывных инфузий (до 48–96 ч) с целью снижения пиковых уровней в плазме, применении аналогов (эпирубицин, пиксантрон), а также липосомального доксорубицина [3].

Среди нефармакологических методов профилактики особое место занимают регулярные упражнения и физические нагрузки, которые особенно на фоне приема антрациклинов позволяют снизить количество и тяжесть побочных эффектов химио-

терапии, сократить продолжительность госпитализации, увеличить толерантность к нагрузкам, обеспечить адекватную работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6].

В ряде случаев необходимо рассмотреть вопрос о превентивном назначении кардиотропной терапии, если у пациента до начала лечения:

- 1) определяется высокий или очень высокий риск кардиотоксичности и/или;
- 2) повышен уровень тропонина или натрийуретического пептида и/или;
- 3) отмечено снижение ФВ ЛЖ <53% и/или;
- 4) имеются предвестники развития сердечной недостаточности в виде снижения глобальной продольной сократимости по данным speckle-tracking-ЭхоКГ [3].

К таким классам препаратов относят ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-блокаторы, статины.

Дисфункция ЛЖ и сердечная недостаточность являются наиболее частыми и серьезными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. Известно, что такие лекарственные препараты, как иАПФ, БРА и бета-блокаторы, способны замедлять ремоделирование ЛЖ. В частности, доказано, что иАПФ как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе уменьшают дилатацию ЛЖ, значимо повышают ФВ ЛЖ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией, а также после инфаркта миокарда [7]. Преимущество в сравнении с плацебо было показано и для бета-блокаторов по влиянию на размеры ЛЖ и ФВ у пациентов с ХСН [8].

Эти группы препаратов были изучены у пациентов, получающих химиотерапию. При проведении высокодозовой химиотерапии антрациклинами кардиотоксичность отмечается до 50% случаев. Своевременное подключение медикаментозной терапии, направленной на профилактику дисфункции миокарда, снижает риск кардиотоксичности в несколько раз, позволяет не прекращать спасительную для них химиотерапию [9].

Метаанализ данных рандомизированных и observational исследований ($n=2015$), где превентивная кардиопротективная стратегия у пациентов на фоне химиотерапии с нормальной ФВ и без ХСН сравнивалась с контрольной группой, показал, что первичная конечная точка (снижение ФВ ЛЖ, развитие сердечной недостаточности) достоверно реже наблюдалась при применении дексразоксана, статинов, бета-блокаторов и антагонистов ангиотензина II [10]. S. Yun и соавт. в своем метаанализе также показали положительное влияние бета-блокаторов и антагонистов ангиотензина II на ФВ ЛЖ, однако их преимущество наблюдалось у пациентов, получавших высокие дозы антрациклинов. Следует отметить, что в этом анализе данные были объединены для обеих групп препаратов [11].

В другом метаанализе 8 исследований ($n=1048$) оценивалось влияние иАПФ/БРА или бета-блокаторов на развитие дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности при проведении терапии антрациклином с/без трансстимулаба. Не было получено различий в изменении ФВ ЛЖ или развитии сердечной недостаточности между группой пациентов, получающих иАПФ/БРА, и группой контроля, в то время как использование бета-блокаторов

было связано со значительно меньшим снижением ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо за исключением пациентов, которые получали только химиотерапию антрациклинами. В группе бета-блокаторов достоверно реже наблюдалось развитие сердечной недостаточности. Авторы указывают на возможную недостаточную мощность исследования (низкая частота событий) и небольшой размер выборки в большинстве исследований, что для получения окончательных выводов требует проведения крупных проспективных наблюдений [12]. Пока нет исследований, в которых сообщалось бы о долгосрочном результате профилактических методов лечения после прекращения приема как антрациклинов, так и кардиопротекторов.

X. Bosch и соавт. показали, что профилактическое назначение комбинированной терапии иАПФ эналаприлом и бета-блокатором карведилолом у пациентов без дисфункции ЛЖ, подвергшихся терапии антрациклинами, предотвращало снижение ФВ ЛЖ $<45\%$ и развитие сердечной недостаточности спустя 6 мес после лечения. Средняя суточная доза эналаприла к концу лечения составила $8,6 \pm 5,9$ мг, а карведилола — $23,8 \pm 17$ мг [13].

H. Nakamae и соавт. [14] на небольшом количестве больных ($n=40$) продемонстрировали кардиопротективный эффект БРА валсартана в дозе 80 мг/сут, который назначался одновременно со схемами, содержащими антрациклин. Ряд ученых [15] определил, что за счет блокады активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавления системного воспаления и оксидативного стресса, БРА телмисартан способен предотвращать развитие острой антрациклининдуцированной кардиотоксичности и поддерживать систолическую функцию ЛЖ на протяжении 12 мес после терапии.

В недавнем рандомизированном проспективном плацебоконтролируемом исследовании [16] у пациентов с раком молочной железы и без сопутствующих ССЗ, получавших антрациклины, оценивалось влияние БРА кандесартана (средняя суточная доза составила 23 ± 11 мг) и бета-блокатора метопролола сукцината (средняя суточная доза 68 ± 34 мг) на функцию ЛЖ. Назначение кандесартана в сравнении с плацебо сопровождалось меньшим снижением ФВ ЛЖ, чем в группе контроля, но не влияло на глобальную продольную сократимость, диастолическую функцию и уровень сердечных биомаркеров (тропонин I),

в то время как метопролола сукцинат не предупреждал снижения ФВ ЛЖ, ассоциированного с химиотерапией. Хотя в другом исследовании превентивное назначение бета-блокаторов (включая метопролол, атенолол, карведилол, пропранолол, бисопролол, лабеталол или надолол) у пациентов с исходно нормальной ФВ ЛЖ в начале лечения трастузумабом и антрациклинами было ассоциировано с более низкой частотой сердечной недостаточности во время и после химиотерапии [17]. Раннее назначение бета-блокаторов пациентам с субклинической дисфункцией ЛЖ, получавшим антрациклины и трастузумаб, способствовало повышению глобальной продольной сократимости и ФВ ЛЖ [18]. Вероятно, не все бета-блокаторы обеспечивают кардиопротективный эффект. Исходя из накопленного опыта, предпочтительнее применение карведилола [19] и небивола [20]. Влияние метопролола до конца не ясно. Неселективные бета-блокаторы, такие как пропранолол, способны, наоборот, потенцировать кардиотоксичность, связанную с ингибированием бета-2 активности [21]. Протективный эффект карведилола, который также является неселективным, вероятно, обусловлен его антиоксидантными свойствами [19].

Для онкологических пациентов с исходно низким риском кардиотоксичности, которым планируется терапия антрациклинами в высоких дозах (>250–300 мг/м² доксорубицина или его эквивалента), вопрос о превентивном назначении иАПФ, БРА или бета-блокаторов остается спорным [3].

Оценка кардиопротективного эффекта статинов у пациентов, получающих химиотерапию, проводилась в немногих исследованиях. По данным ретроспективного анализа было показано, что превентивное назначение статинов женщинам с раком молочной железы ($n=628$), находящимся на терапии антрациклинами, предотвращало развитие сердечной недостаточности в сравнении с группой контроля [22]. В другой работе пациенты ($n=40$) получали по 40 мг аторвастатина во время лечения антрациклинами. В группе приема статинов через 6 мес терапии в сравнении с группой контроля не наблюдалось повышения С-реактивного белка, а также было значительно менее выражено снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечно-диастолического и систолического размера ЛЖ. Такой результат авторы объясняют плейотропными эффектами статинов, в том числе антиоксидант-

ным и противовоспалительным действием [23]. Требуются дальнейшие рандомизированные проспективные исследования для определения роли статинов в профилактике кардиотоксичности.

Влияние кардиопротективной терапии на профилактику транстузумабосредованной кардиотоксичности несколько противоречиво. Транстузумаб относится к препаратам с обратимым действием на миоциты и способен вызывать кардиотоксичность II типа во время лечения, однако долгосрочные наблюдения (до 10 лет) не показали позднего эффекта после лечения транстузумабом.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с HER2-позитивным раком молочной железы были распределены в группу приема периндоприла (средняя суточная доза 6,8±2 мг), бисопролола (средняя суточная доза 7,7±3 мг) или плацебо на весь период лечения транстузумабом. В результате снижение ФВ ЛЖ наблюдалось в меньшей степени у пациентов, получавших бисопролол (-1±5%), по сравнению с группами периндоприла (-3±4%) и плацебо (-5±5%) ($p=0,001$). Использование периндоприла и бисопролола было независимым предиктором поддержания нормальной ФВ ЛЖ на фоне терапии транстузумабом, однако не оказало положительного влияния на профилактику ремоделирования миокарда. После 17 циклов трастузумаба прирост индексированного диастолического объема ЛЖ у пациентов, получавших периндоприл, бисопролол или плацебо, не отличался [24].

В другом рандомизированном исследовании профилактическое назначение БРА кандесартана (32 мг/сут) на фоне лечения транстузумабом у пациентов с раком молочной железы не предотвращало снижения ФВ ЛЖ. Кроме того, кандесартан не оказывал влияния на уровень предсердного натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина [25].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования по оценке влияния «кардиопротективных» препаратов на профилактику кардиотоксичности II типа. Назначение иАПФ/БРА и бета-блокаторов пациентам высокого/очень высокого риска на фоне лечения антрациклинами (особенно в высоких дозах) кажется более оправданным. Однако до сих пор неясны сроки терапии, оптимальные дозы препаратов.

Альтернативным подходом раннего назначения иАПФ/БРА и/или бета-блокаторов могут стать динамическое наблюдение за пациентом и своевременное начало кардиопротективной терапии при появлении начальных признаков субклинической дисфункции ЛЖ.

К таким признакам в настоящее время относят повышение биомаркеров — тропонина или предсердного натрийуретического пептида. Было предложено оценивать уровень тропонина или натрийуретического пептида исходно, после проведенного курса и перед каждым циклом антрациклинов, однако на сегодняшний день данная стратегия не оценена в плане долгосрочных перспектив. D. Cardinale и соавт. отмечают, что раннее назначение эналаприла и карведилола у пациентов с повышенным тропонином I в первые 72 ч после высокодозной химиотерапии антрациклинами предотвращает развитие поздней кардиотоксичности [26].

В недавнем исследовании также показано, что химиотерапия антрациклинами у пациенток с раком груди, по данным МРТ сердца, вызывает снижение массы миокарда в отсутствие клинических проявлений, что требует дальнейшего изучения в плане начала превентивных мероприятий [27].

Бессимптомное снижение ФВ ЛЖ на любом этапе лечения антрациклинами следует рассматривать как показание к проведению кардиотропной терапии. Назначение иАПФ эналаприла и бета-блокатора карведилола на фоне терапии антрациклинами у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ <45% сопровождалось полным восстановлением ФВ ЛЖ у 42% пациентов в течение 6 мес терапии [9].

К признакам субклинической дисфункции ЛЖ следует также отнести нарушение деформаций миокарда по данным новой неинвазивной методики speckle-tracking-ЭхоКГ. Ряд исследований показал, что изменения параметров деформаций миокарда наступают раньше, чем снижение ФВ ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ. Так, снижение глобальной продольной сократимости >15% после окончания курса антрациклинами, отмечаемое у 70% пациентов, может свидетельствовать о снижении ФВ ЛЖ в будущем (минимум через 3 мес), а нарушение деформаций до противоопухолевой терапии, вероятно, повышает риск развития кардиотоксичности [28]. В связи с этим представляется целесообразным проведение дополнительной оценки деформаций миокарда до начала терапии рака с решением вопроса о необходимости кардиопротективного лечения. Однако насколько изменение деформаций

миокарда ЛЖ во время химиотерапии предсказывает развитие сердечной недостаточности, изучено пока недостаточно.

Отдельно следует выделить применение дексразоксана в качестве кардиопротектора на фоне терапии антрациклинами. Дексразоксан — это циклический аналог ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Под его влиянием предотвращается появление железосодержащих свободных радикалов в кардиомиоцитах, которые и вызывают кардиотоксический эффект. Селективность действия на кардиомиоциты обусловлена различием в процессах внутриклеточного метаболизма в клетках опухоли и миокарда. В метаанализе 8 исследований с участием более 1500 больных, получающих антрациклин, дексразоксан уменьшал частоту сердечной недостаточности более чем на 80% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,32; $p < 0,0001$) [29]. Однако в одном исследовании было отмечено снижение и противоопухолевой эффективности при применении дексразоксана [29], в связи с чем данный препарат рекомендован пациентам с метастатическим раком молочной железы, которым планируется продолжать терапию антрациклинами после введенной кумулятивной дозы 300 мг/м² [30].

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С самого начала противоопухолевой терапии необходимо решить, какие пациенты требуют наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы. Это зависит от исходного риска кардиотоксичности, выбранной схемы химиотерапии, прогноза, а также от развившихся сердечно-сосудистых осложнений или событий во время лечения [4]. Пациенты с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, у которых выявляют ССЗ или субклинические изменения сердечно-сосудистой системы на фоне лечения рака, должны наблюдаться кардиологами в течение не менее 1–5 лет в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии. Частота посещения кардиолога после курсов химиотерапии — обычно 1 раз в 6 мес. В зависимости от течения заболевания визиты могут быть более частыми, а госпитализация происходить по клиническим показаниям [4].

Продолжительность дальнейшего наблюдения зависит также от класса химиотерапевтического препарата. Например, при терапии антрациклинами возможно развитие поздней кардиотоксичности — спустя несколько лет после окончания курса химиотерапии,

в то время как после лечения транстузумабом нет необходимости в проведении мониторинга (обычно до 12 мес). Пациенты, прошедшие лучевую терапию, также являются кандидатами для долгосрочного наблюдения кардиологом, так как последствия лучевой терапии сказываются спустя годы и десятилетия [4].

Помимо наблюдения кардиологом, в ряде случаев следует проводить контроль ЭхоКГ, ЭКГ. Так, оценка ФВ ЛЖ рекомендована по завершении лечения и каждый раз после введения кумулятивной дозы 250–300 мг/м² всем пациентам, получающим большие дозы антрациклинов, или с высоким/очень высоким риском кардиотоксичности. При отсутствии изменений ФВ ЛЖ на фоне лечения в дальнейшем следует измерять ФВ ЛЖ через 6 и 12 мес у пациентов с умеренным и высоким риском, при очень высоком риске кардиотоксичности — через каждые 3 мес до года, далее ежегодно [31]. В качестве критерия остановки противоопухолевой терапии предлагается снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%, а также снижение ФВ ЛЖ <50% [1].

Оценку кардиологического статуса (ЭхоКГ) на фоне лечения транстузумабом при исходно нормальной функции ЛЖ рекомендуется выполнять 1 раз в 12 нед, а также 1 раз после завершения химиотерапии [4]. При снижении ФВ ЛЖ во время химиотерапии повторная оценка должна проводиться через 6 нед с решением вопроса об отмене/продолжении терапии. Согласно рекомендациям Национального института исследования рака (National Cancer Research Institute), прекращать введение транстузумаба и начинать кардиотропную терапию следует при снижении ФВ ЛЖ <45%, или на 10 единиц от исходной ФВ до значений между 45 и 49%. Возобновить терапию транстузумабом можно при повышении ФВ ЛЖ >49%. Если ФВ ЛЖ снижается ниже 50%, но до 44%, следует продолжить введение транстузумаба, и назначить кардиотропную терапию [32].

ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Лечение пациентов в случае развития кардиотоксичности на фоне химиотерапии должно проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями по сердечной недостаточности. К основным классам препаратов следует отнести иАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона. Время от завершения химиотерапии до начала терапии сердечной недостаточности определяется в большинстве случаев как главная детерминанта эффективного ответа на терапию — чем раньше, тем эффективнее [33]. Поэтому раннее выявление осложнений химиотерапии

и раннее начало терапии кардиотоксичности должно быть основным принципом ведения таких пациентов.

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эффективность иАПФ была доказана у пациентов с раком молочной железы на фоне снижения ФВ ЛЖ и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами. Ни диуретики, ни дигоксин не оказали столь положительного влияния на систолическую функцию ЛЖ, как иАПФ [34], в связи с чем иАПФ должны быть рекомендованы всем пациентам со снижением ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии в качестве поддерживающей терапии первой линии, однако продолжительность приема остается неопределенной [34]. При наличии противопоказаний или непереносимости иАПФ должны быть рассмотрены БРА, хотя аналогичных данных по этой группе препаратов не получено [4].

Бета-блокаторы. Бета-блокаторы относят ко второму основному классу препаратов для пациентов с кардиомиопатией, индуцированной химиотерапией. Добавление бета-блокатора карведилола к терапии эналаприлом в максимально переносимых дозах у пациентов со снижением ФВ ЛЖ <45% по окончании терапии антрациклинами или во время терапии на протяжении 3 лет привело к повышению ФВ ЛЖ более 50% в 42% случаев и повышению на 10% от исходного, но менее 50% у 13% пациентов. Тем не менее 45% пациентов не реагировали на лечение [9].

Антагонисты альдостерона. Точная роль антагонистов альдостерона (спиронолактон) в лечении кардиомиопатии, вызванной химиотерапией, в настоящее время неизвестна, но может быть рассмотрена у пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% и с симптомами выше 1-го функционального класса по NYHA [35].

Ведение пациентов с кардиотоксичностью 2-го типа. В настоящее время до конца не ясно, оправдано ли использование этих групп препаратов у пациентов с кардиотоксичностью 2-го типа. Первоначальные исследования показали, что после отмены транстузумаба наблюдалось улучшение сердечной функции [36], поэтому отмена препарата на сегодняшний день является основным подходом к лечению кардиомиопатии, ассоциированной с приемом ингибиторов HER-2 рецепторов. Однако ингибирование HER-2 нередко является жизненно важным компонентом длительного лечения пациентов с раком молочной железы и гиперэкспрессией этого рецептора. Позволит ли назначение кардиопротективной терапии продолжить противоопухолевое лечение без развития или ухудшения сердечной дисфункции, неизвестно [33, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в лечении онкологических заболеваний и те ограничения, которые накладывают побочные эффекты химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы, привели к необходимости появления и развития новой специальности — кардиоонкологии. В настоящее время основная ее парадигма сводится к оценке сердечно-сосудистого статуса и стратификации риска пациента еще до начала противоопухолевого лечения, проведения в определенных ситуациях профилактических мероприятий, а также к наиболее раннему выявлению и лечению кардиотоксичности. Это, безусловно, требует активного взаимодействия онколога и кардиолога на всех этапах лечения рака, включая период наблюдения после окончания химиотерапии. Однако на сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении кардиотоксичности остаются пробелы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать индивидуально, основываясь на небольших исследованиях и ограниченных данных. Именно поэтому проведение крупных рандомизированных исследований, которые позволили бы стандартизировать многие подходы и алгоритмы к ведению таких пациентов, являются основной потребностью новой и перспективной специальности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Cardio-oncology: a new medical issue. *Eccancermedicalscience*. 2008;2:126. doi: 10.3332/ecancer.2008.126.
- Дундуа Д.П., Стаферов А.В., Сорокин А.В., Кедрова А.Г. Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему // *Клиническая практика*. — 2016. — №4. — С. 41–48. [Doundoua DP, Staferov AV, Sorokin AV, Kedrova AG. Cardiooncology: chemotherapy drugs and radiation therapy impact on cardiovascular system. *Klinicheskaya praktika*. 2016;(4):41–48. (In Russ).]
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
- Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии // *Клиническая практика*. — 2018. — Т.9. — №1. — С. 50–62. [Plokhova EV, Sorokin AV, Staferov AV, Dundua D.P. Methods of diagnosis in cardio-oncology. *Klinicheskaya praktika*. 2018;9(1):50–62. (In Russ).]
- Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3643–3650. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7511.
- Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):129–135. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.05.002.
- Bellenger NG, Rajappan K, Rahman SL, et al. CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2004;90(7):760–764. doi: 10.1136/hrt.2003.015552.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213–220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900–2909. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
- Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of β -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2015;91(1081):627–633. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133535.
- Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline

- chemotherapy ± trastuzumab. *Breast*. 2018;37:64–71. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.010.
13. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
 14. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104(11):2492–248. doi: 10.1002/cncr.21478.
 15. Dessi M, Piras A, Madeddu C, et al. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. *Exp Ther Med*. 2011;2(5):1003–1009. doi: 10.3892/etm.2011.305.
 16. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
 17. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
 18. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324–331. doi: 10.1093/ehjci/jet159.
 19. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with 6-month follow-up. *Cardiol J*. 2014;21(5):509–515. doi: 10.5603/CJ.a2013.0150.
 20. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306–2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
 21. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2441–H2449. doi: 10.1152/ajpheart.00005.2005.
 22. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384–2390. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067.
 23. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988–989. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.025.
 24. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
 25. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030–1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726.
 26. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910–3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
 27. Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva T, Osorio Costa F, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1045–1055. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.012.
 28. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):945–952. doi: 10.1093/ejechocard/je187.
 29. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients

- receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
30. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–1642. doi: 10.1038/nm.2919.
31. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(10):564–575. doi: 10.1038/nrcardio.2010.121.
32. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684–692. doi: 10.1038/sj.bjc.6604909.
33. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
34. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002;13(5):699–709.
35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
36. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005; 23(13):2900–2902. doi: 10.1200/JCO.2005.05.827.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Плохова Екатерина Владимировна

канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ФНКЦ ФМБА России;

адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28,

e-mail: evplokhova@gmail.com, **SPIN-код:** 3221-3627, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5297-0760>

Дундуа Давид Петрович

д-р мед. наук, руководитель кардиологического центра ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОДИЛАТАТОРАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. До настоящего времени ведение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с кардиопульмональной патологией является предметом дискуссии. **Цель исследования** — изучение эффективности воздействия карведилола, тиотропия бромид и индакатерола в составе комплексной терапии на клинико-функциональные показатели у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование вошли 98 больных в возрасте от 45 до 75 лет, страдающих ХСН II и III функционального класса (ФК) с постинфарктным кардиосклерозом, фракцией выброса левого желудочка <45% и ХОБЛ 2–3-й степени (GOLD). Все больные получали карведилол и были разделены на 3 группы: в 1-й (36 чел.) дополнительно к базисной терапии назначался тиотропия бромид, во 2-й (32 чел.) — индакатерол, в 3-й (30 чел.) — комбинация данных препаратов. Параметры качества жизни оценивали исходно и через 6 мес. наблюдения. **Результаты.** На фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического состояния больных, качества их жизни; достоверно уменьшились частота и длительность эпизодов ишемии, достоверно увеличилась фракция выброса левого желудочка, уменьшилась легочная гипертензия, улучшилось состояние бронхолегочной системы. **Заключение.** Применение карведилола как в монотерапии, так и при комбинировании с тиотропия бромидом и индакатеролом является безопасным и эффективным в составе комплексного лечения ХСН II и III ФК ишемического генеза с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол, тиотропия бромид, индакатерол.

(Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ющук Е.Н. Эффективность и безопасность применения карведилола в сочетании с бронходилататорами у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая практика. 2019; 10(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10141-47>)

EFFICACY AND SAFETY OF CARVEDILOL IN COMBINATION WITH BRONCHODILATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V.V. Evdokimov, A.G. Evdokimova, E.N. Yushchuk

Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Objective. To study the effectiveness of carvedilol, tiotropium bromide and indacaterol in complex therapy on clinical and functional parameters in patients with CHF of ischemic origin in combination with COPD. **Material and methods.** The study included 98 patients aged 45–75 years, suffering from CHF II–III FC with post-infarction cardiosclerosis, LV ejection fraction less than 45% and COPD of 2–3 degrees (GOLD). In addition to basic therapy all patients received carvedilol and were divided into 3 groups: tiotropium was administered in the 1st (36 people), indacaterol in the 2nd (32 people), and a combination of tiotropium and indacaterol in the 3rd (30 people). At baseline and after 6 months of follow-up, the clinical condition, exercise tolerance were assessed, the quality of life was assessed using the clinical state rating scale (SHOX) and MRC dyspnea scale, questionnaires of University of Minnesota (MLHFQ) and St. George's Hospital (SGRQ). EchoCG, 24-hour blood pressure monitoring with simultaneous

ECG recording, and spirometry test were performed. **Results.** The use of carvedilol in combination with tiotropium and indacaterol (both in mono and in combination) as part of complex therapy of CHF II–III FC of ischemic genesis with COPD is safe and effective: the clinical condition of patients improved, quality of life, frequency and duration of ischemia episodes decreased significantly, significantly increased LVEF, decreased pulmonary hypertension, improved condition of the bronchopulmonary system.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, heart failure.

(**For citation:** Evdokimov VV, Evdokimova AG, Yushchuk EN. Efficacy and Safety of Carvedilol in Combination with Bronchodilators in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10141-47>)

АКТУАЛЬНОСТЬ

В реальной клинической практике довольно часто встречаются такие коморбидные, взаимоотношающиеся состояния, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–4]. До настоящего времени ведение больных ХСН с кардиопульмональной патологией является предметом дискуссии, касающейся в большинстве случаев эффективности и безопасности β -адреноблокаторов и бронходилататоров в качестве основы терапии стабильной ХОБЛ [5–7].

В литературе имеется мнение, что длительно действующие м-холинолитики и β 2-агонисты у больных ХОБЛ не приводят к повышению риска развития ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений [8–11]. Кроме того, до настоящего времени нет доказательств того, что больные ХОБЛ при сопутствующей ХСН должны лечиться иначе [12].

Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и селективных β -адреноблокаторов приводит к улучшению прогноза у больных ХСН на фоне ХОБЛ [10, 13]. Определенный интерес представляет карведилол (блокатор β 1-, β 2- и α 1-рецепторов) — неселективный β -адреноблокатор третьего поколения с вазодилатирующим действием, метаболиты которого обладают антиишемическим, антипролиферативным, антиоксидантным эффектами [5]. Его применение при ХСН снижает показатели смертности даже среди тяжелых больных, а его эффективность доказана крупномасштабными исследованиями (CAPRICORN, COPERNICUS).

Цель исследования — изучение эффективности карведилола в сочетании с бронхолитиками (тиотропия бромид, индакатерол) в составе терапии у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» (протокол № 12–13 от 19.12.2013).

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, страдающих, согласно классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA, 1964), ХСН II и III функционального класса (ФК) ишемического генеза (инфаркт в анамнезе с текущей фракцией выброса левого желудочка менее 45% по данным эхокардиографии) и ХОБЛ 2–3-й ст. тяжести вне обострения с дыхательной недостаточностью I–II степени.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда в течение 3 предыдущих месяцев, пороками сердца, стойкой артериальной гипотензией (артериальное давление менее 90/60 мм рт.ст.), дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями.

Анализ в подгруппах

Все больные получали стандартную терапию ХСН: карведилол, блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, диуретики при синдроме задержки жидкости; 30 (31%) больных получали сердечные гликозиды (по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии), нитраты по показаниям и терапию ХОБЛ: тиотропия бромид (длительнодействующий селективный м-холинолитик) и индакатерол (длительнодействующий β 2-агонист). Ингаляционные глюкокортикостероиды в стабильно малых дозах получали 22 (23%) пациента.

Во время первого этапа исследования, проходившего в условиях стационара, проводилась терапия, направленная на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отеков, достижение положительного диуреза и возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

Затем пациентов случайным образом распределили в 3 группы: 1-я группа пациентов в дополнение к терапии получала тиотропия бромид в дозе

18 мкг/сут, 2-я — индакатерол в дозе 150 мкг/сут, 3-я — тиотропия бромид в дозе 18 мкг/сут и индакатерол в дозе 150 мкг/сут.

Титрование дозы лозартана и карведилола проводили под контролем клинического состояния, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и суточного диуреза в условиях стационара. Средняя доза лозартана составила $44,5 \pm 3,5$ мг/сут, карведилола — $24,2 \pm 2,4$ мг/сут. Период наблюдения — 6 мес.

Оценивались клиническое состояние больных, ФК ХСН по NYHA, степень выраженности одышки по шкале MRC dyspnea (Medical Research Council Dyspnea Scale), симптомы ХОБЛ. Для оценки качества жизни пациентов использовали опросники Миннесотского Университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ) и Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire, SGRQ), шкалу оценки клинического состояния (ШОКС). Тест с 6-минутной ходьбой применялся для изучения толерантности к физической нагрузке.

Исследование функционального состояния миокарда с оценкой фракции выброса левого желудочка, степени легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии) проводили с помощью эхокардиографии на аппарате Voluson 730 Expert (General Electric, США).

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) использовалась портативная спирометрическая система открытого типа Spiro USB (Carefusion, США). В качестве критериев положительного бронходилатационного теста принимали прирост объема форсированного выдоха за секунду (ОФВ₁) >200 мл, или >15%.

Осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы с использованием комбинированного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовали 98 больных с ХСН II–III ФК с постинфарктным кардиосклерозом, имевших сниженную (<45%), согласно классификации Научного комитета GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), фракцию выброса левого желудочка в сочетании с ХОБЛ 2–3-й ст. [14]. По демографическим и клиническим показателям больные всех трех групп исходно не разли-

чались между собой, что позволило в дальнейшем сравнивать динамику их состояния к концу исследования на фоне различных схем терапии.

Особенно тщательный подход был при назначении больным ХСН с кардиопульмональной патологией карведилола в связи с его способностью блокировать β_1 - и β_2 -рецепторы. В исследовании имело место отмена препарата у двух пациентов с тяжелым течением ХОБЛ на 8-й и 10-й дни титрования при исходном уровне ОФВ₁ (30 и 32%) в связи с обострением заболевания. Проводимое лечение с осторожным, медленным титрованием карведилола в сочетании с тиотропия бромидом и индакатеролом (1-я и 2-я группы), а также с их комбинированным назначением (3-я группа) в составе комплексной терапии не вызывало значимых побочных эффектов, удовлетворительно переносилось больными и не требовало отказа от приема препаратов за все время наблюдения.

На этапах титрования доз карведилола в течение первого месяца отмечено недостоверное ухудшение показателей ФВД в 1-й группе участников без изменений в клиническом состоянии больных, при дальнейшем наблюдении эти изменения нивелировались.

Побочное действие тиотропия бромида в виде умеренной сухости в ротовой полости наблюдалось у 8 (12%) пациентов, что соответствует результатам других исследований [10]. Хорошая переносимость отмечена у индакатерола: у 6 (10%) больных наблюдались легкий тремор и повышение активности, не потребовавшие отмены препарата и купировавшиеся в процессе лечения; у 3 (5%) больных на начальных этапах лечения умеренная тахикардия контролировалась приемом карведилола.

Важным моментом исследования явилась безопасность 6-месячного назначения длительно действующих м-холинолитиков и β_2 -агонистов со стороны сердечно-сосудистой системы: не выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ишемической болезни сердца и ХСН.

К концу 6-месячного наблюдения у всех больных наблюдалось улучшение клинического течения заболевания; отмечалась положительная динамика ФК ХСН, качества жизни; повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась степень выраженности одышки. Динамика изучаемых клинических показателей представлена в табл. 1.

Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II и III ФК в сочетании с ХОБЛ на фоне различных схем терапии (Δ, %)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
Средняя величина ФК	-17,2*	-16,1*	-20,1*	>0,05	>0,05
Тест с 6-минутной ходьбой, м	+18,2*	+21,4*	+24,4**	>0,05	<0,05
Средняя величина одышки	-20,1*	-23,2*	-27,5*	>0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-38,3**	-36,4**	-41,2**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-27*	-25*	-30,2*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-15,4*	-18,6*	-24,4*	>0,05	>0,05
• симптомы	-12,8*	-10,6	-14,1*	>0,05	>0,05
• активность	-22,5*	-21,4*	-26,4**	>0,05	>0,05
• влияние	-9,2	-8,3	-13,7*	>0,05	>0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения. ФК — функциональный класс, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине достоверно снизились через 6 мес наблюдения: соответственно на 52 и 37% — в 1-й группе, на 43 и 38% — во 2-й, на 44 и 42% — в 3-й. Кроме того, проводимая терапия привела к достоверному уменьшению количества ($p < 0,05$) и продолжительности ($p < 0,05$) эпизодов ишемии, что может быть расценено как результат антиишемического действия карведилола (табл. 2).

Интегральным показателем сократительной способности миокарда ЛЖ является ФВ, которая достоверно возросла во всех группах на фоне лечения. Отмечено достоверное снижение среднего давления в легочной артерии, что указывает на уменьшение степени легочной гипертензии, причем эффект терапии наиболее был выражен в 3-й группе, в которой применялась комбинированная терапия карведилолом и лозартаном, обладающими вазодилатирующим и вазопротективным действием, и β_2 -агонистами и длительно действующими м-холинолитиками.

Ранее проведенные исследования подтвердили целесообразность и безопасность совместного применения β_2 -агонистов и длительно действующих м-холинолитиков, которое приводило к уменьшению количества обострений ХОБЛ [6].

В нашем исследовании применялась терапия титропия бромидом и индакатеролом, которая также подтвердила безопасность и эффективность их

совместного назначения с карведилолом у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

При анализе динамики показателей качества жизни, обращает на себя внимание характер изменений данных по опроснику SGRQ, который достоверно улучшился во всех группах наблюдения, более значимо — в 3-й, особенно в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящемся к физической активности, вызывающей одышку или ограничивающей таковой.

Таким образом, преимущество назначения карведилола с лозартаном больным ХСН с кардиопульмональной патологией очевидно, так как приводит к органопротективным эффектам, уменьшению безболевой ишемии миокарда и легочной гипертензии, особенно при сочетании с β_2 -агонистами и длительно действующими м-холинолитиками.

Нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии в связи с тем, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости и изменением дыхательных объемов. Исходно у больных в группах наблюдения были резко снижены следующие показатели ФВД: ОФВ₁; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); индекс Генслера, а также максимальные объемные скорости выдоха (МОС), в большей степени на уровне мелких бронхов. Полученные данные подтверждают наличие обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей (табл. 3).

Таблица 2

Изменения функциональных показателей на фоне проводимой терапии (Δ , %)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
АД среднесуточное (САД/ДАД)	-8,7/ -5,4	-13,3*/ -10,6*	-12,1*/ -11,9*	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05
ЧСС среднесуточное	19,7*	-18,9*	-21,3**	>0,05	<0,05
ББИМ, число эпизодов	-52,3**	-47,6**	-52,4**	>0,05	>0,05
ББИМ, длительность эпизодов	-44,2**	-36,1**	-47,8**	<0,05	<0,05
ФВЛЖ	+20,9*	+19,3*	+23,1*	>0,05	>0,05
СрдЛА	-21,2*	-23,4*	-27,1*	>0,05	<0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения. САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ББИМ — безболевого ишемия миокарда, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СрдЛА — среднее давление в легочной артерии.

Таблица 3

Исходные показатели функции внешнего дыхания в группах наблюдения ($m \pm sd$)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)
ОФВ ₁ , % должн	44,1 \pm 1,3	39,7 \pm 2,5	43,4 \pm 2,5
ФЖЕЛ, % должн	63,5 \pm 3,4	62,5 \pm 3,4	62,4 \pm 3,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	62,8 \pm 3,4	65,2 \pm 3,9	63,7 \pm 4,0
МОС ₂₅ , % должн	63,2 \pm 2,7	61,2 \pm 2,2	62,4 \pm 3,0
МОС ₅₀ , % должн	52,3 \pm 3,3	53,2 \pm 2,4	52,9 \pm 2,5
МОС ₇₅ , % должн	42,1 \pm 2,1	40,9 \pm 2,1	41,4 \pm 2,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, МОС — максимальная объемная скорость выдоха.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бронхолитическая терапия является краеугольным камнем лечения ХОБЛ. В настоящее время нет данных, подтверждающих преимущество назначения β_2 -агонистов или антихолинергических препаратов. Каждый конкретный случай решает в пользу того препарата, который в большей степени приводит к улучшению симптомов [8, 11].

В проведенном исследовании β_2 -агонисты и длительно действующие м-холинолитики применялись как в монотерапии, так и в комбинации. Преимущества комбинированной терапии основаны на разных механизмах действия и точках приложения, при этом повышается эффективность лечения, оказывается большее влияние на показатели ОФВ₁, улучшается переносимость и снижается риск развития побочных реакций по сравнению с изолированным применением препаратов [15, 16].

Динамика показателей ФВД представлена в табл. 4 и демонстрирует улучшение всех параметров спирометрии на фоне проводимой терапии, однако величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ не достигли нормальных значений ни в одной из групп наблюдения, что свидетельствует о наличии необратимых изменений паренхимы легкого и бронхиальной стенки у пациентов с ХОБЛ, это же подтверждают и ранее проведенные исследования [13].

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что применение β_2 -агонистов и длительно действующих м-холинолитиков препятствует возможному негативному влиянию неселективного β -адреноблокатора карведилола на бронхообструкцию, сохраняя его положительные органопротективные свойства на сердечно-сосудистую систему и течение ХСН на фоне ХОБЛ.

Динамика параметров функции внешнего дыхания через 6 мес наблюдения (Δ , %)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
ОФВ ₁	+9,6*	+8,9*	+12,1*	>0,05	<0,05
ФЖЕЛ	+8,9*	+12,5*	+17,6*	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+12,5*	+9,1*	+13,8*	>0,05	<0,05
МОС ₂₅	+11,8*	+12,3*	+14,1*	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	+12,5*	+14,1*	+16,9*	>0,05	>0,05
МОС ₇₅	+31,2*	+30,5*	+33,2*	>0,05	>0,05

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение карведилола, тиотропия бромид и индакатерола в составе терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза и ХОБЛ 2–3-й степени существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки; повышает переносимость физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой, качество жизни больных, фракцию выброса левого желудочка; уменьшает легочную гипертензию и улучшает параметры ФВД. Пролонгированные бронходилататоры тиотропия бромид, индакатерол и их комбинация являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. *Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. / Избранные лекции по терапии под редакцией Г.П. Арутюнова.* — М., 2017. — 84 с. [Chuchalin AG, Aysanov AZ. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost'. Izbrannyye lektsii po terapii pod red. GP Arutyunova.* Moscow; 2017. 84 p. (In Russ).]
2. Campo G, Pavasini R, Malagu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y.
3. O'Kelly N, Robertson W, Smith J, et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol.* 2012;4(3):66–71. doi: 10.4330/wjcv4.i3.66.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2009. — Т.5. — №4. — С. 9–16. [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(4):9–16. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-9-16.
5. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Радзевич А.Э. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких // *Сердечная недостаточность.* — 2010. — Т.11. — №2. — С. 89–91. [Yevdokimov VV, Yevdokimova AG, Kovalenko YeV, Radzevich AE. Primeneniye karvedilola v kompleksnoy terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh. *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2010;11(2):89–91. (In Russ).]
6. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений // *Пульмонология.* — 2017. — Т.27. — №1. — С. 13–20. [Aysanov ZP, Avdeyev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya.* 2017;27(1):13–20. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Сердечная недостаточ-*

- ность. — 2017. — Т.18. — №1. — С. 3–40. [Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (In Russ).] doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
8. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких // *Доктор.Ру*. — 2017. — №10. — С. 40–48 [Avdeev SN. Prevention strategies for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Doctor.Ru*. 2017;(10):40–48. (In Russ).]
9. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т.16. — №11. — С. 13–17. [Knyazheskaya NP. COPD therapy: indacaterol possibilities. *Cons Med*. 2017;16(11):13–17. (In Russ).]
10. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.10. — №5. — С. 9–13. [Aysanov ZR, Novikov YuK. Anticholinergic agents for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyi patsient*. 2015;10(5):9–13. (In Russ).]
11. Чучалин В.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // *Терапевтический архив* (архив до 2018 г.). — 2013. — Т.85. — №8. — С. 43–48. [Chuchalin VG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya. *Ter arkhiv*. 2013;85(8):43–48. (In Russ).]
12. GOLD report on the diagnosis and management of COPD [Internet]. *Prescriber*. 2017;28 (Issue 2):28–32 [cited 2017 February 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psb.1538>.
13. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией // *Cardio-Соматика*. — 2018. — Т.9. — №1. — С. 32–39. [Yevdokimov VV, Kovalenko YeV, Yevdokimova AG, et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):32–39. (In Russ).] doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39.
14. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
15. Куценко М.А. Комбинированный бронхолитик длительного действия вилантерол/умеклидиния бромид для лечения ХОБЛ // *РМЖ*. — 2015. — №18. — С. 1109–1115. [Kutsenko MA. Kombinirovannyye bronkholitiki dlitel'nogo deystviya vilanterol/umekliidiya bromid dlya lecheniya KHOBL. *RMZH*. 2015;(18):1109–1115. (In Russ).]
16. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Евдокимов Владимир Вячеславович

канд. мед. наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

адрес: 27473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1,

e-mail: vvevdokimov@rambler.ru, **SPIN-код:** 1202-1991, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Евдокимова Анна Григорьевна

д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

e-mail: aevdokimova@rambler.ru, **SPIN-код:** 5133-3771, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Ющук Елена Николаевна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

e-mail: ndlena@mail.ru, **SPIN-код:** 4706-4335, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0065-5624>

АДАПТАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЛЯ СКРИНИНГОВЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.В. Ткаченко, И.Д. Стражеско, Е.Н. Борисов, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Введение. Оценка параметров жесткости артерий позволяет сделать выводы о развитии сердечно-сосудистых заболеваний задолго до клинических проявлений поражения органов-мишеней. «Золотым стандартом» оценки жесткости артериальной стенки является определение скорости пульсовой волны (СПВ). «Одноточечная» осциллометрическая методика определения СПВ имеет ряд преимуществ (удобство и большая скорость измерения) перед наиболее распространенной «двухточечной». **Целью** данной работы было адаптировать методику измерения СПВ осциллометрическим методом для скрининговых поликлинических обследований путем создания универсальной формулы для расчета значений СПВ в положении лежа, исходя из показателей СПВ в положении сидя. **Методы.** С помощью диагностической системы BPLab Vasotens (Россия) проведено измерение СПВ осциллометрическим методом у 152 пациентов, выведена формула для пересчета значений СПВ лежа на основании измерения СПВ сидя. **Результаты.** Измерение аортальной СПВ в положении сидя дало возможность одновременного исследования параметров центрального и периферического АД и жесткости артериальной стенки. Полученные результаты могут использоваться при обследовании пациентов в условиях поликлиники. **Заключение.** Использование скрининговой методики определения СПВ в аорте в поликлинической практике позволит сделать выводы о развитии ССЗ задолго до клинических проявлений поражения органов-мишеней, избавит пациента от вероятности неправильной оценки его кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная жесткость, методы измерения скорости пульсовой волны.

(Для цитирования: Ткаченко Ю.В., Стражеско И.Д., Борисов Е.Н., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Адаптация методики измерения скорости пульсовой волны для скрининговых обследований в амбулаторной практике. Клиническая практика. 2019; 10(1):548–56. doi: 10.17816/clinpract10148–56)

ADAPTATION OF THE METHOD OF PULSE WAVE VELOCITY MEASUREMENT FOR SCREENING EXAMINATIONS IN OUTPATIENT PRACTICE

Y.V. Tkachenko, I.D. Strazhesko, E.N. Borisov, A.G. Plisiuk, I.A. Orlova

Moscow State University MV Lomonosov, Moscow, Russian Federation

Background. Estimation of the parameters of arterial stiffness allows one to make conclusions about the development of CVD long before clinical manifestations of the target organ damage. The determination of the pulse wave velocity (PWV) is the «gold standard» for the arterial wall stiffness assessment. The oscillometric method of PWV measurement has a number of advantages (convenience and high speed) over the most common «two-point» techniques. **Objective.** The purpose of this work was to adapt the PWV measurement using the oscillometric method for screening outpatient examinations. Using a BPLab Vasotens diagnostic oscillometric system (Russia), PWV was measured in 152 patients, and a formula was obtained for recalculating PWV values in the supine position on the basis of PWV values in the sitting position. **Methods.** Using a BPLab Vasotens diagnostic system, PWV was measured in 152 patients, and a formula was derived for recalculating PWV values in the supine position on the basis of PWV values in the sitting position. **Results.** Measuring aortal PWV in the sitting position gave an opportunity of a simultaneous study of the central and peripheral BP parameters and the arterial wall stiffness. The obtained data may be used during patients' screening in the outpatient setting. **Conclusion.** The use of

the screening procedure for the PWV measurement in the outpatient practice will allow concluding on the CVD development long before clinical manifestations of the target organs damage and will rid the patient of a possibility of a wrong estimation of their cardiovascular risk.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave velocity measurement methods.

(For citation: Tkachenko YV, Strazhesko ID, Borisov EN, Plisiuk AG, Orlova IA. Adaptation of the Method of Pulse Wave Velocity Measurement for Screening Examinations in Outpatient Practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):48–56. doi: 10.17816/clinpract10148–56)

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и утраты трудоспособности в экономически развитых странах мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. от ССЗ умерло 17,5 млн человек, что соответствует 31% всех случаев смерти в мире [1]. В 2014 г. в Российской Федерации 50,1% всех смертей были обусловлены болезнями системы кровообращения [2]. При этом важную роль в развитии ССЗ играет увеличение жесткости стенок магистральных артерий. В основе повышения артериальной жесткости лежат такие изменения эластиновых и коллагеновых волокон в меди артерий, как фрагментация эластина под действием матриксных металлопротеиназ, его гликирование, увеличение продукции коллагена под действием ангиотензина II и цитокинов, образование «перемычек» между его волокнами [3]. Оценка параметров жесткости артерий позволяет сделать выводы о развитии ССЗ задолго до клинических проявлений поражения органов-мишеней, что имеет значительное диагностическое преимущество. А оценка параметров жесткости артерий совместно с традиционными факторами риска, особенно у пациентов с их пограничными значениями или с отягощенным семейным анамнезом по развитию ССЗ, может повысить прогностическую значимость классических систем оценки риска развития ССЗ, интегрируя влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и возрастассоциированных изменений. При этом наивысшая прогнозируемая ценность определения жесткости артерий в отношении развития ишемической болезни сердца была отмечена у пациентов группы низкого и промежуточного риска, а также у пациентов молодого возраста [4]. «Золотым стандартом» оценки жесткости артериальной стенки является определение скорости пульсовой волны (СПВ). Данный маркер был признан независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [5].

Существует множество методов измерения СПВ. Наибольшую популярность получили так называемые двухточечные методы, в основе которых лежит регистрация пульсовой волны в двух точках, расположенных на определенном расстоянии. Наиболее надежным является измерение СПВ на каротидно-фemorальном сегменте с помощью метода аппланационной тонометрии (за пороговое значение принята СПВ равная 10 м/с) [6].

Аналогом широко распространенных в мире «двухточечных» приборов для измерения СПВ стали «одноточечные» методы, использующие один датчик вместо двух. Наиболее удобен в этом случае осциллометрический датчик, встроенный в манжету приборов для суточного мониторинга артериального давления (АД). К преимуществам «одноточечной» осциллометрической методики относятся удобство измерения (одна манжета на плече), возможность проводить исследование в положении сидя, скорость измерения. Отечественным прибором для измерения СПВ в аорте с использованием «одноточечного» осциллометрического метода является диагностическая система BPLab Vasotens (ООО «Пётр Телегин», Нижний Новгород, Россия), включающая в себя суточный монитор АД BPLab и программное обеспечение Vasotens, позволяющее детализировать информацию о характере пульсовой волны. Дополнительной функцией диагностической системы является измерение центрального (аортально-го) АД и индекса аугментации. Исследование на 99 добровольцах показало сильную корреляцию параметров СПВ, полученных в положении лежа приборами BPLab и SphygmoCor ($r=0,85$; $p<0,001$) [7]. Однако существуют данные о более высоких значениях СПВ в положении пациента сидя по сравнению с положением лежа на спине. На значения СПВ также оказывает влияние предшествующая исследованию релаксация [8]. Различия результатов при измерении СПВ сидя без релаксации и лежа после релаксации изучено недостаточно. Создание универсальной формулы для расчета

истинной СПВ при измерении в положении сидя позволит проводить измерения «одноточечным» осциллометрическим методом в условиях массового поликлинического скрининга. **Цель** данной работы — адаптировать методику измерения СПВ осциллометрическим методом для скрининговых поликлинических обследований путем создания универсальной формулы для расчета значений СПВ в положении лежа, исходя из показателей СПВ в положении сидя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клиничко-диагностическом центре МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова. Были обследованы 152 пациента (возраст 58 ± 18 лет, 43% мужчин) с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и здоровые добровольцы. У всех участников исследования измеряли рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), а также показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), СПВ в положении сидя без релаксации, а затем лежа на спине после 15-минутной релаксации.

Измерение САД, ДАД, ЧСС, СПВ осциллометрическим методом в положении сидя и лежа производилось с помощью диагностической системы VPLab Vasotens.

СПВ рассчитывается в м/с по времени распространения отраженной волны. В программном обеспечении (ПО) VPLab для определения СПВ в аорте используется соотношение:

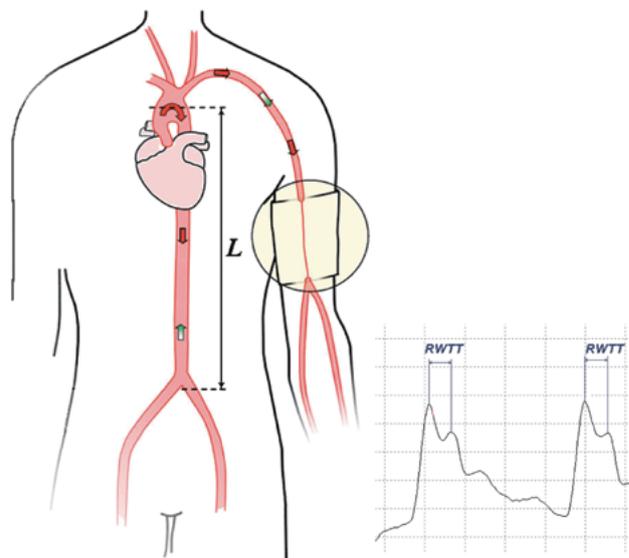
$$\text{СПВ}_{\text{ао}} = K \times (2 \times L) / \text{ВРОВ},$$

где $\text{СПВ}_{\text{ао}}$ — СПВ в аорте; K — масштабный коэффициент для нормирования полученного значения СПВ; L — длина ствола аорты (в ПО VPLab за длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости); ВРОВ — время распространения отраженной волны.

Временем распространения отраженной волны называется период между пиками ударной и отраженной волны на сфигмограмме (RWTT на рис. 1), за длину пути принимается удвоенная длина ствола аорты.

Измерения СПВ были проведены в соответствии с международными протоколами. Соблюдались следующие условия: все измерения проводились в одном кабинете при одинаковой температуре и окружающей обстановке в одно время дня; у всех пациентов измерение произво-

Рис. 1. Отражение пульсовой волны от бифуркации аорты [9]



дилось на левой руке с помощью манжеты стандартного размера; во время измерений пациенту запрещалось двигаться и разговаривать, запрещалось принимать пищу, кофеин и курить менее чем за 3 ч до исследования; для каждого положения тела проводилось минимум 3 измерения, затем вычислялись средние значения; в случае разницы между измерениями в одном положении более 0,5 м/с проводилось контрольное (четвертое) измерение. Измерения проводились в следующем порядке: 3 (при необходимости 4) измерения в положении сидя — отдых в горизонтальном положении в течение 15 мин — 3 (при необходимости 4) измерения в положении лежа.

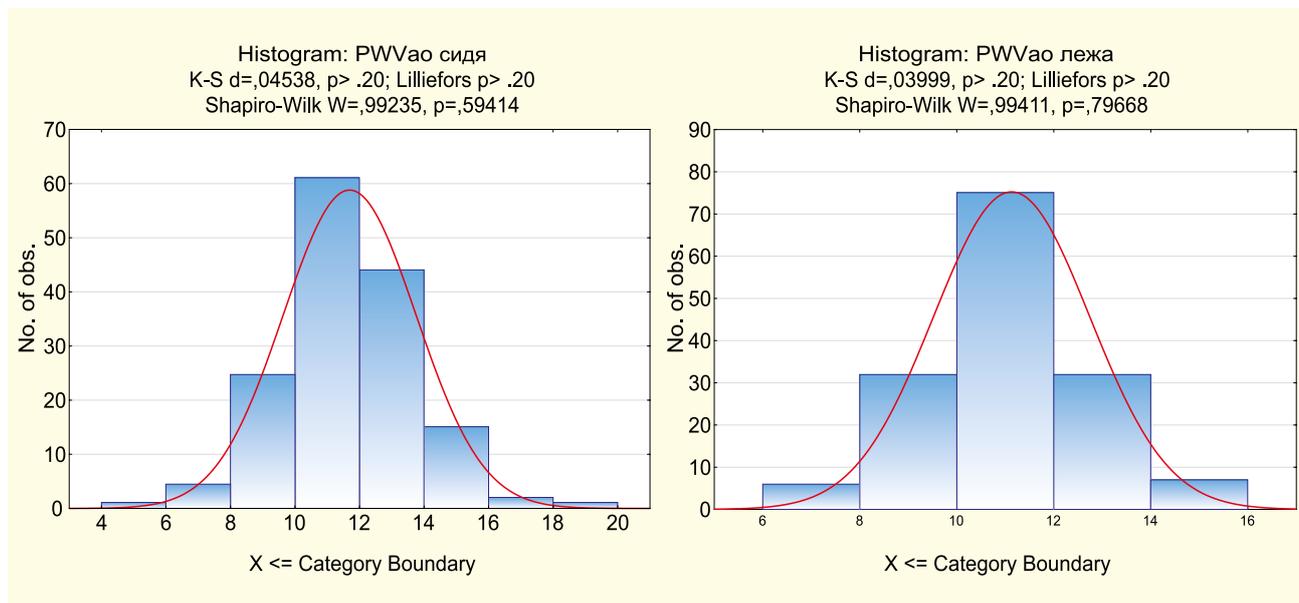
Полученные данные были занесены в сводную электронную таблицу MS Excel. Дальнейшая статистическая обработка была произведена с помощью ПО STATISTICA 12.5 (StatSoft Russia). Ряды данных были проверены на нормальное распределение с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для параметров, подчиняющихся нормальному распределению, были подсчитаны средние значения и стандартные отклонения. Для анализа различий был использован t -тест для сопряженных совокупностей.

Был выполнен корреляционный анализ для выявления независимых переменных (предикторов), связанных с СПВ в положении лежа. Для получения итоговой формулы была построена множественная линейная регрессионная модель, описывающая связь между значениями СПВ в положении лежа и в положении сидя, возрастом, ростом и ЧСС пациентов.

Характеристика пациентов

Показатель	Значение \pm стандартное отклонение
Число пациентов	152
Пол, муж/жен	65/87
Возраст, лет	58 \pm 18
Рост, см	167,9 \pm 10,0
Масса тела, кг	78,5 \pm 16,9
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 \pm 5,3
Артериальное давление систолическое сидя, мм рт.ст.	126,2 \pm 14,9
Артериальное давление систолическое лежа, мм рт.ст.	123,5 \pm 15,7
Артериальное давление диастолическое сидя, мм рт.ст.	81,2 \pm 10,8
Артериальное давление диастолическое лежа, мм рт.ст.	76,8 \pm 10,9
Частота сердечных сокращений сидя, уд./мин	69,3 \pm 10,6
Частота сердечных сокращений лежа, уд./мин	64,1 \pm 9,1
Скорость пульсовой волны сидя, м/с	10,58 \pm 2,27
Скорость пульсовой волны лежа, м/с	10,29 \pm 2,30

Рис. 2. Распределение частоты скорости пульсовой волны в положении сидя (слева) и лежа (справа)



РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В табл. 1 представлена характеристика выборки. Все данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение, так как подчиняются нормальному распределению (удовлетворяют критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка).

Выполнение критерия Шапиро–Уилка показало, что значения СПВ в положении сидя и лежа удовлетворяют нормальному распределению, что отображено на рис. 2.

Нормальное распределение позволяет выполнить *t*-тест для сопряженных совокупностей. Результаты *t*-теста представлены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что СПВ_{ао} в положении лежа после релаксации достоверно не отличается от СПВ_{ао} в положении сидя без предшествующей релаксации. По результатам корреляционного анализа показатель СПВ в положении лежа имел достоверную связь с СПВ в положении сидя, ЧСС в положении сидя и лежа, а также с возрастом пациентов (табл. 3).

Таблица 2

Результаты *t*-теста для СПВао в положении сидя и лежа

Параметр	Среднее	Ст. откл.	<i>t</i>	<i>p</i>
СПВао сидя, м/с	10,58	2,27	-	-
СПВао лежа, м/с	10,29	2,30	1,13	0,857

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа

Исследуемый параметр	Возраст	Рост	ЧСС сидя	СПВ сидя	СПВ лежа
Возраст	1,000	-0,465	-0,370	0,876	0,894
Рост	-0,465	1,000	0,134	-0,362	-0,343
ЧСС сидя	-0,370	0,134	1,000	-0,245	-0,290
СПВао сидя	0,876	-0,362	-0,245	1,000	0,950
СПВао лежа	0,894	-0,343	-0,290	0,950	1,000

Примечание. Полужирным шрифтом выделены достоверные корреляции ($p < 0,05$). ЧСС — частота сердечных сокращений, СПВао — аортальная скорость пульсовой волны.

Таблица 4

Результаты множественного линейного регрессионного анализа

Параметр	<i>b</i>	SE	<i>t</i> (147)	<i>p</i>
Св. член	0,607	0,271	2,243	0,026
Возраст	0,034	0,006	5,474	0,0000
СПВао сидя	0,729	0,049	14,874	0,0000

Показатели СПВао в положении лежа коррелируют с возрастом, ростом, ЧСС, измеренной в положении сидя. Данные параметры были выбраны в качестве независимых переменных при построении модели множественной линейной регрессии, где в качестве зависимой переменной выступала СПВао лежа. Результаты множественного линейного регрессионного анализа приведены в табл. 4.

В табл. 4 представлены лишь те показатели, которые в итоговой модели продемонстрировали статистически значимую связь с результатами СПВао лежа. Значение коэффициента детерминации R^2 составило 0,92. Был выполнен анализ остатков, на основании которого из регрессионной модели исключены 5 наблюдений. Таким образом, итоговая формула для пересчета значений из СПВ в положении сидя в СПВ в положении лежа имеет следующий вид:

$$\text{СПВао лежа} = 0,729 \times \text{СПВао сидя} + 0,034 \times \text{возраст} + 0,607.$$

Значения СПВао в положении лежа, рассчитанные по формуле, также подчиняются нормальному распределению. Ожидаемые значения достоверно связаны с наблюдаемыми ($r=0,76$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1922 г. J. Bramwell и A. Hill предложили измерение СПВ для оценки растяжимости артерий. Этот показатель по сей день является одним из наиболее часто используемых маркеров артериальной жесткости [10]. СПВ напрямую зависит от геометрии артериального сосуда и эластических свойств его стенки и описывается уравнением Моенса–Кортевега (Moens–Korteweg): $\text{СПВ} = (E \times h / D \times \rho)^{0,5}$, где ρ — плотность, E — модуль упругости, h — толщина стенки сосуда, а D — его диаметр [11]. СПВ измеряется как отношение расстояния, пройденного пульсовой волной между проксимальным и дистальным участком сосуда, ко времени, за которое это расстояние было преодолено.

Для установления крайних точек пройденного расстояния используются волны давления, потока или растяжения, которые считаются условно эквивалентными. Наиболее объективные измерения интенсивности волн можно произвести с помощью инвазивных методик, которые предполагают катетеризацию артерии, однако очевидно, что для клинической практики данные методы не подходят. При неинвазивных измерениях чаще всего производится регистрация волны давления с помощью механодатчика, размещенного на исследуемой артерии. В качестве альтернативы могут использоваться другие физиологические волны, такие как доплеровский поток или волна растяжения, регистрируемые с помощью ультразвукового исследования. Инвазивные методики измерения СПВ используются для валидации и калибровки неинвазивных методов, наиболее предпочтительных в клинической практике.

Важным аспектом измерения СПВ является выбор артерий, на протяжении которых будут проводиться измерения. Идеальным сосудом для оценки жесткости является аорта, однако ее расположение не позволяет измерить СПВ непосредственно на ней. Предпочтительным участком для оценки СПВ в аорте является расстояние между общей сонной и бедренной артериями. Этот участок был выбран в качестве «золотого стандарта» в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА; 2015) [12]. СПВ, измеренная с помощью сфигмографии на каротидно-феморальном сегменте, встречается в литературе под аббревиатурой «СПВкф», и именно ее значение признано независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии [4]. Преимуществами сфигмографии на каротидно-феморальном сегменте являются неинвазивность, простота, безопасность методики и невысокая стоимость процедуры по сравнению с ультразвуковым исследованием и магнитно-резонансной томографией.

Для измерения СПВкф используются два датчика, один из которых располагается над проекцией общей сонной, а второй — над бедренной артерией в области пупартовой связки. Одновременно или последовательно регистрируются две сфигмограммы с определением задержки по времени между пульсациями в исследуемых точках. Единая формула определения расстояния, пройденного пульсовой волной: $d=0,8 \times L$, где L —

расстояние от проекции общей сонной артерии до проекции бедренной артерии в области пупартовой связки. В дальнейшем СПВ рассчитывается по формуле $СПВ=d/t$ [6]. Методика является достаточно точной, однако необходимо соблюдение определенных правил для минимизации погрешностей [6], выполнение которых затруднительно при скрининговых исследованиях в амбулаторной практике. Степень погрешности результатов при отклонении от данных рекомендаций изучена недостаточно. Например, существует всего несколько исследований о влиянии положения пациента на СПВкф, и их данные противоречивы [13, 14]. Исследование, проведенное J. Nürnbergger и соавт. [13], показало отсутствие разницы для положений сидя и лежа. В этом исследовании СПВ и индекс аугментации измерялись двумя методами, а именно сфигмографическим на каротидно-феморальном сегменте с использованием прибора SphygmoCor (Австралия) и осциллометрическим с помощью приборов Arteriograph (Венгрия) и Vascular Explorer (Германия). Результаты со всех трех приборов показали отсутствие статистически значимых различий в положении сидя и лежа. Однако, заметим, что порядок исследования несколько отличался: сначала пациенту предлагался 5-минутный отдых в положении лежа, затем измерялись СПВ и индекс аугментации в положении лежа, после этого измерения проводились в положении сидя [13]. В исследовании S. Shimawaki и др. [8], проведенном на японской популяции, было произведено сравнение СПВ в семи различных положениях тела (сидя, лежа на спине, стоя, полулежа под разными углами туловища к полу, с согнутыми и разогнутыми в коленях ногами). СПВ в положении лежа была достоверно ниже по сравнению с другими положениями тела, в то время как СПВ в положении сидя показала достоверно наивысшие значения. Исходя из полученных значений, автор предлагает свою формулу для пересчета значений СПВ из позиции сидя в позицию лежа: $СПВ_{лежа}=0,46 \times СПВ_{сидя}+4,56$ [8].

На сегодняшний день существуют различные методики для регистрации пульсовой кривой и в соответствии с этим — несколько принципиально отличающихся приборов для измерения СПВкф. Наиболее распространенными в мире считаются Complior System (Artech, Ле Лила, Франция), система SphygmoCor (Colson, Сидней, Австралия), Pulsepen (Diatecne, Милан, Италия), однако

существуют и другие аналоги. Отечественным прибором для измерения СПВкф является «Поли-Спектр-СРПВ» (Нейрософт, Иваново, Россия).

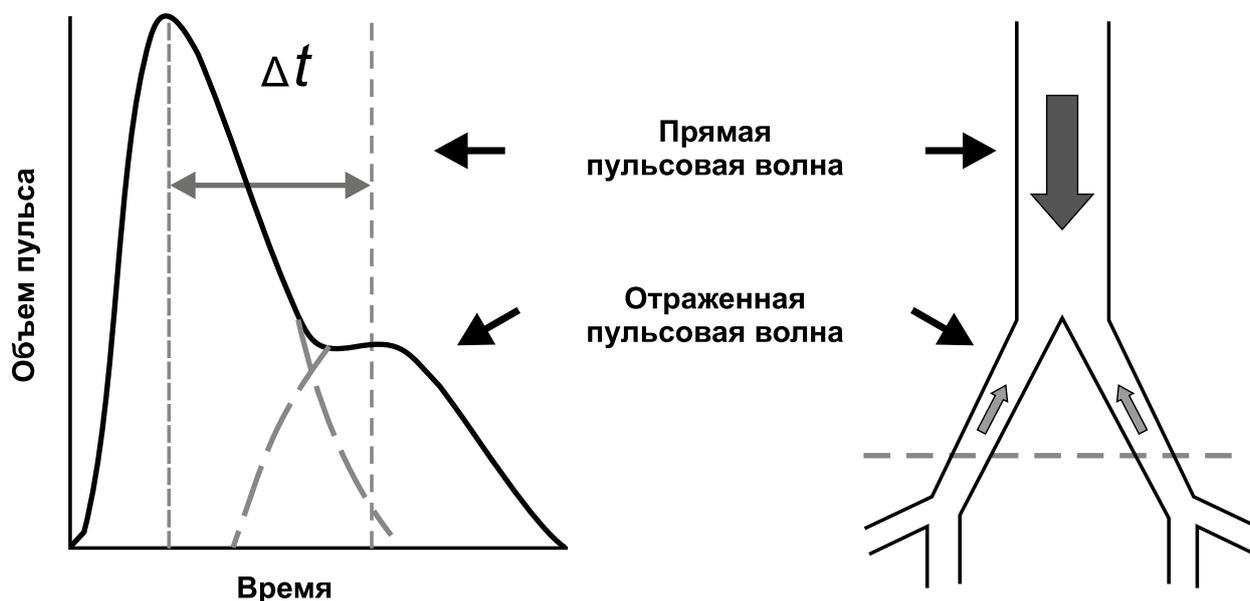
В приборе Complior System используются датчики механотрансдукции, которые регистрируют артериальные пульсовые волны на участке сонной и бедренной артерий одновременно. Система SphygmoCor снабжена широкополосным пьезоэлектрическим зондом, который регистрирует артериальный пульс последовательно сначала на сонной, а затем на бедренной артерии. Оба сигнала синхронизируются с зубцом R на электрокардиограмме (ЭКГ), что требует постоянной ЧСС во время каждой записи во избежание погрешности. Отличительной особенностью прибора является возможность измерять также центральное (аортальное) АД. Устройство Pulsepen производит последовательные записи артериальных пульсовых волн, синхронизированных с ЭКГ. Также существует функция анализа пульсовой волны, измеренной непосредственно в сонной артерии [14]. Прибор «Поли-Спектр-СРПВ» регистрирует одновременно три сфигмограммы (на сонной, бедренной и лучевой артерии) и синхронизирует их с ЭКГ. В приборе используется объемный метод регистрации сфигмограмм с помощью манжет.

Аналогом широко распространенных в мире «двухточечных» приборов для измерения СПВ стали «одноточечные» методы, использующие один датчик вместо двух. Данное усовершенствование значительно упрощает процедуру измере-

ния СПВ, особенно в педиатрической практике. В основе этой группы методов лежит регистрация времени между ударной и отраженной пульсовой волной. За расстояние, пройденное пульсовой волной, принимается удвоенная длина ствола аорты (рис. 3).

Как и «двухточечные» методы измерения СПВ, «одноточечные» методы чрезвычайно разнообразны: для них могут использоваться различные типы датчиков — ультразвуковые, осциллометрические (прибор Arteriograph, TensioMed, Будапешт, Венгрия), фотоэлектрические (прибор «Ангиоскан», AngioScan Electronix, Москва, Россия, использующий метод фотоплетизмографии). В исследовании J. Davies и соавт. на основе анализа 48 опубликованных ранее статей было проведено сравнение четырех приборов для измерения СПВ — Complior, SphygmoCor, Arteriograph и Vicorder (оценивает СПВкф осциллометрическим методом). По результатам исследования, Arteriograph показал наибольшую корреляцию с инвазивными методами, но при этом наименьшую — с остальными приборами, включенными в исследование [16]. Близость «одноточечного» осциллометрического метода к значениям, измеренным инвазивно, объясняется ограничением эффекта Бернулли, вызванного полной остановкой кровотока манжетой. Отечественный прибор BPLab Vasotens (позволяет детализировать характеристики пульсовой волны. Дополнительными функциями диагностической системы является измерение

Рис. 3. Принцип регистрации времени между ударной и отраженной пульсовой волной [15]



центрального (аортального) АД и индекса аугментации. СПВ, измеренная данным прибором, показала значимую корреляцию с другим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний — суточной вариабельностью АД [17]. По мнению экспертов, измерение СПВ этим методом допустимо, но не равнозначно измерению СПВкф, поэтому следует использовать один метод для регистрации СПВ в динамике. Это следует учитывать при изучении влияния различных лекарственных препаратов на жесткость артериальной стенки, измеренную с помощью СПВ. Применение «одноточечных» осциллометрических приборов для измерения СПВ может применяться в клинической практике, учитывая его неоспоримое удобство.

Задачей нашего исследования было сравнение показателей СПВ в положении сидя без предшествующей релаксации и лежа после отдыха в течение 15 мин, чтобы определить, влияют ли положение пациента и релаксация на значение СПВ при использовании осциллометрического метода. Измерение СПВ в положении сидя дало возможность одновременного исследования параметров центрального и периферического АД и жесткости артериальной стенки, а полученные результаты позволяют рекомендовать эту методику в качестве скрининговой при обследовании пациентов в условиях поликлиники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение жесткости артериальной стенки как предиктора ССЗ занимает важное место в отечественных и зарубежных исследованиях. Формируется понятие об артериальной жесткости как о субклиническом поражении органов-мишеней, возникающем под воздействием таких факторов риска, как дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, курение и пр. Использование скрининговой методики определения СПВао в поликлинической практике позволит сделать выводы о развитии ССЗ задолго до клинических проявлений поражения органов-мишеней, избавит пациента от вероятности неправильной оценки его сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 317. Март 2013 г. [World health organization. Information Fact sheet of the world health organization № 317, March 2013. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. Ссылка активна на 02.12.2018.

2. *Демографический ежегодник России*. Статистический сборник. / Под ред. М.А. Дианова, С.Ю. Никитиной и др. — М.: Росстат; 2015. — 263 с. [The Demographic Yearbook of Russia. Statistical Handbook. Ed by MA Dianov, SYu Nikitina, et al. Moscow: Rosstat; 2015. 263 p. (In Russ).]
3. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева ОН. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — Т.11. — №4. — С. 93–100. [Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(4):93–100. (In Russ).]
4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
5. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10–15. doi: 10.1161/hy0102.099031.
6. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
7. Kotovskaya YV, Kobalava ZD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional «vascular» indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:91–97. doi: 10.2147/MDER.S61839.
8. Shimawaki S, Toda M, Nakabayashi M, Sakai N. The effect of measurement position on brachial-ankle pulse wave velocity. *Acta Bioeng Biomech*. 2015;17(1): 111–116.
9. Посохов И.Н. БиПиЛаб в научных исследованиях: пособие. — Нижний Новгород: Деком; 2017. — 63 с. [Posokhov IN. BiPiLab v nauchnykh issledovaniyakh: posobie. Nizhnij Novgorod: Dekom; 2017. 63 p. (In Russ).]
10. Bramwell JV, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave. *Lancet*. 1922;1:891–892. doi: 10.1016/s0140-6736(00)95580-6.

11. O'Rourke MF, Safar ME, O'Rourke MF. *Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. Arterial Stiffness in Hypertension*. Handbook of Hypertension. Philadelphia; 2006. pp. 3–19.
12. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi: 10.1161/hyp.0000000000000033.
13. Nürnberg J, Michalski R, Türk TR, et al. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res*. 2011;34(2):202–208. doi: 10.1038/hr.2010.196.
14. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):232–239. doi: 10.1093/ndt/gft309.
15. Осмоловская Ю.Ф., Глечан А.М., Мареев В.Ю. Жесткость артериальной стенки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохранной систолической функцией левого желудочка // *Кардиология*. — 2010. — Т.50. — №10. — С. 86–93. [Osmolovskaya YuF, Glechan AM, Mareev VYu. Arterial wall stiffness in patients with chronic heart failure with lowered and preserved systolic left ventricular function. *Kardiologiya*. 2010;50(10):86–93. (In Russ).]
16. Davies JM, Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Pulse wave velocity and the non-invasive methods used to assess it: Complior, SphygmoCor, Arteriograph and Vicorder. *Vascular*. 2012;20(6):342–349. doi: 10.1258/vasc.2011.ra0054.
17. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Relationships between 24-h blood pressure variability and 24-h central arterial pressure, pulse wave velocity and augmentation index in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2017;40(4):385–391. doi: 10.1038/hr.2016.156.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ткаченко Юлия Валерьевна

ординатор кафедры внутренних болезней
факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова;
адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1,
e-mail: parenxima@gmail.com

Стражеско Ирина Дмитриевна

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела возрастассоциированных заболеваний
медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова;
e-mail: istrzhesko@gmail.com

Борисов Евгений Николаевич

лаборант-исследователь отдела возрастассоциированных заболеваний
медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова;
e-mail: borisov.fbm@gmail.com

Плисюк Алина Геннадьевна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела возрастассоциированных заболеваний
медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова;
e-mail: apl.cardio@yandex.ru

Орлова Яна Артуровна

д-р мед. наук, руководитель отдела возрастассоциированных заболеваний
медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова;
e-mail: 5163002@bk.ru

ОБЗОР МЕТОДИК И МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ДЕСНЫ

С.В. Тарасенко, С.В. Загорский

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В обзоре освещены основные хирургические техники увеличения объема кератинизированной десны и проанализированы используемые для этого материалы, такие как дермальная и коллагеновые матрицы. Приводятся результаты клинических исследований эффективности применения коллагеновой матрицы, в том числе Mucograft. В результате анализа литературы выделены основные преимущества и недостатки данных методик и материалов, определены наиболее значимые и перспективные направления проведения дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: аутотрансплантат, ксеногенный материал, дентальная имплантация, десна, коллагеновая матрица.

(Для цитирования: Тарасенко С.В., Загорский С.В. Обзор методик и материалов, используемых для увеличения объема десны. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):57–62. doi: 10.17816/clinpract10157–62)

REVIEW OF METHODOLOGY AND MATERIALS USING FOR BUILDING OF GUM SOFT TISSUES

S.V. Tarasenko, S.V. Zagorskij

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

In the review we analyze the basic surgical techniques applied to increase the volume of a keratinized gum and materials used for this procedure, such as dermal and collagen matrices. The results of clinical trials are presented on the effectiveness of collagen matrices, including Mucograft. The analysis of the literature highlights the main advantages and disadvantages of these methods and materials, as well as the most significant and promising areas for the further clinical research.

Keywords: autograft, xenogeneic material, dental implant, gingiva, collagenous matrix.

(For citation: Tarasenko SV, Zagorskij SV. Review of Methodology and Materials Using for Building of Gum Soft Tissues. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):57–62. doi: 10.17816/clinpract10157–62)

ВВЕДЕНИЕ

Пластика десны является неотъемлемой частью хирургической стоматологии и современной дентальной имплантологии. Как подтверждено рядом научных исследований [1], увеличение объема мягких тканей десны позволяет устранить проявления некоторых патологий зубочелюстной системы (рецессия десны, обнажение корней зубов и имплантатов) и проводится как при подготовке к операции, так и после установки дентальных имплантатов.

Наиболее отработанной ранее предложенной методикой пластики десны является лоскутная операция [2], однако смещение лоскута — технически сложный этап процедуры, особенно при зна-

чительном обнажении корней зубов, в связи с чем стали применяться свободные десневые трансплантаты: их «пересадка» позволяет увеличивать зону прикрепленной десны. К наиболее современным методам относятся техники свободных десневых трансплантатов и коллагеновых матриц, а также их сочетания [3], которые отличаются простотой исполнения, снижением общей травматичности, однако обладают рядом преимуществ и недостатков.

Цель — определение наиболее перспективных направлений экспериментальных и клинических исследований по данной проблематике.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ ДЕСНЫ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Для получения необходимого объема десны в хирургической стоматологии и дентальной имплантации в предоперационном периоде наиболее часто применяют следующие техники [4]:

- полнослойный слизисто-надкостничный лоскут на питающей ножке;
- расщепленный апикально-смещенный лоскут;
- методику валика дезэпителизированным лоскутом;
- аутотрансплантат с нёба;
- туннельную пластику с использованием соединительнотканного трансплантата;
- расщепленный апикально-смещенный лоскут с использованием специальных мембран;
- туннельную пластику с использованием специальных мембран.

С целью увеличения глубины преддверия используют практически те же методики, но адаптированные для данного вида вмешательства.

Типы хирургических вмешательств

Слизисто-надкостный полнослойный лоскут на питающей ножке (рис. 1). Суть операции заключается в получении лоскута, состоящего из соединительной ткани, с небной стороны, имеющего сосудистую ножку с целью улучшения кровоснабжения. Соединительнотканная часть перемещается вестибулярно под лоскут слизистой оболочки и укладывается на надкостницу.

Преимущество данного метода заключается в том, что в результате хирургического вмешательства увеличивается объем мягких тканей с вестибулярной стороны верхней челюсти, а из недостатков выделяют смещение кератинизированной десны и возможную несостоятельность швов при возникновении натяжения в области операционной раны [5].

Расщепленный апикально смещенный лоскут (рис. 2). Методика впервые предложена в 1953 г. Н. Clark [6]. Увеличение зоны прикрепленной десны достигается за счет перемещения имеющейся «зрелой» десны апикально вдоль поверхности зуба и альвеолярного гребня. Преимущество метода заключается в достижении увеличения ширины и объема кератинизированной десны по сравнению с методиками субэпителиального соединительнотканного и свободного десневого трансплантата [7]. Основной недостаток данной техники связан с малой предсказуемостью результатов лечения вследствие небольшого потенциала в отношении формирования новой костной ткани [8].

Рис. 1. Слизисто-надкостный полнослойный лоскут на питающей ножке

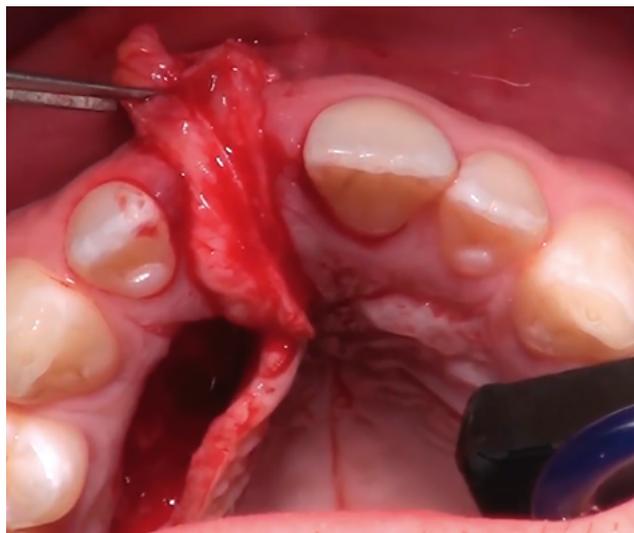
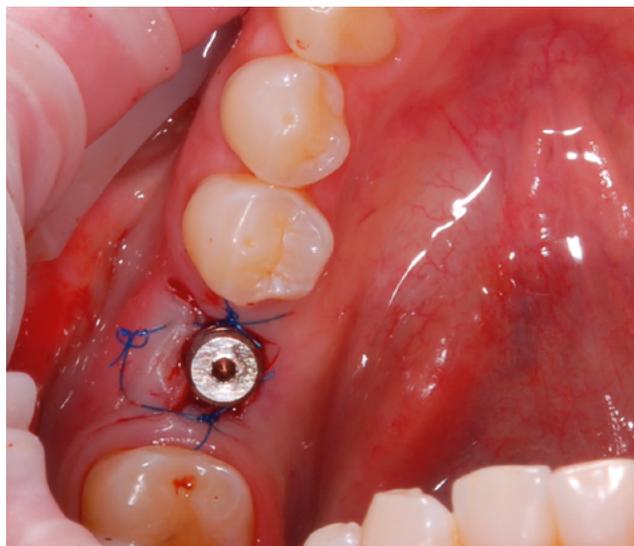


Рис. 2. Расщепленный апикально смещенный лоскут



Методика формирования валика из дезэпителизированного нёбного лоскута (рис. 3). Техника предполагает использование местных тканей для аугментации десны вестибулярной поверхности альвеолярного гребня и применяется при наличии небольших дефектов, требующих ограниченного увеличения толщины мягких тканей (не более чем на 2 мм) или с целью устранения эстетического несовершенства вследствие просвечивания дентального имплантата. Методика аугментации используется и при моделировании десны вокруг дентального имплантата на II этапе лечения. Преимущество техники — возможность получения стабильного хорошего результата; из недостатков — ограниченность объема реципиентной зоны, длительный болевой синдром в послеоперационном периоде.

Рис. 3. Методика формирования валика из деэпителизованного небного лоскута



Рис. 4. Свободный десневой трансплантат



Рис. 5. Туннельная вестибулопластика с фиксацией соединительнотканного трансплантата



Свободный десневой трансплантат (рис. 4). Свободный десневой трансплантат моделируют в области небной поверхности верхней челюсти, что связано с наличием в этой области достаточного количества плотной слизистой оболочки. Выделяют три вида трансплантатов в зависимости от количества типов тканей — эпителиальный, полнослойный (комбинированный) и соединительнотканый. Двухслойную методику применяют при отсутствии кератинизированных тканей при наличии множественных или широких глубоких рецессий [9]. Главное преимущество этой методики — простота исполнения, в связи с чем широко

распространена среди практикующих стоматологов. Основные недостатки: дополнительная послеоперационная рана в области забора трансплантата на нёбе, ее склонность к некрозу из-за недостаточности кровоснабжения, отличие области прижившегося трансплантата по цвету и структуре от окружающих тканей, а также сложность вмешательства в некоторых случаях из-за недостаточной толщины мягких тканей в области твердого нёба, обусловленных индивидуальными анатомическими особенностями.

Туннельная вестибулопластика с фиксацией соединительнотканного трансплантата (рис. 5). Методика основана на создании подслизистого туннеля, через который вводят соединительнотканый трансплантат, который затем фиксируют погружными швами [10]. Основное преимущество методики — сохранение межзубных сосочков и контура десневого края, недостаток — технические сложности при выполнении операции.

Таким образом, несмотря на длительный период применения в клинической практике, ограничения в использовании есть у всех вышеописанных техник операции. Осложнения могут возникать как в донорской, так и в реципиентной зоне, при этом частота возникновения осложнений и факторы риска исследованы недостаточно.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Применение соединительнотканых трансплантатов характеризуется более быстрым приживлением в донорской зоне по сравнению с полнослойными лоскутами [11].

С. Тарасенко и И. Ашурко, на основании выполненного в 2015 г. всестороннего анализа клинических исследований по данному вопросу пришли к выводу, что в современной специализированной литературе недостаточно сведений о результатах гистологических исследований, полученных при использовании трансплантатов, особенно при применении коллагеновых матриц [12].

Материалы на основе коллагена давно изучены и благодаря такому их преимуществу, как высокий темп биоинтеграции, в течение последних 30 лет нашли широкое применение в остеопластике и мукогингивальной хирургии. Тем не менее продолжают исследования и разработка коллагеновых мембран с улучшенными характеристиками, более пригодных для нужд современной стоматологии [13].

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ДЕСНЫ

В настоящее время предложено множество аллогенных и ксеногенных материалов, применяемых для увеличения объема десны.

Бесклеточная дермальная матрица Alloderm

Это криоконсервированная бесклеточная дермальная матрица, полученная из образцов человеческой кожи, из ресурсов банков тканей США. Материал используют как в хирургической стоматологии, так и в других сферах медицины.

Alloderm характеризуется низкой иммуногенностью благодаря тому, что он состоит из коллагена I типа и протеогликанов. При использовании материала для увеличения объема десны оперативное вмешательство может быть проведено по типу как трансплантации свободного полнослойного небного лоскута, так и «конвертной методики» [14]. В рамках сравнительного исследования проводили оценку объема кератинизированной десны, полученной после применения матрицы Alloderm и соединительнотканного трансплантата. Через 6 мес были получены следующие результаты:

- 1) кератинизация десны в большей степени была выражена при использовании соединительнотканного трансплантата;
- 2) существенных отличий по приросту десны между соединительнотканым трансплантатом и аллогенной дермальной матрицей не выявлено [15];
- 3) использование материала Alloderm привело к получению большего объема тканей за меньшие сроки, чем в случае соединительнотканного лоскута [16].

Таким образом, использование материала Alloderm в некоторых случаях позволяет провести операцию без забора соединительнотканного лоскута, что уменьшает травматичность операции для пациента.

Ксеногенная дермальная матрица

В хирургическую практику внедрена ксеногенная дермальная матрица на основе бычьего коллагена I типа. Ее применение в исследованиях доказало наличие прикрепления и пролиферации фибробластов. Хорошие клинические результаты с данной матрицей получили E. Batista и соавт. [17] при операциях по увеличению объема мягких тканей в зоне удаленных зубов. С. Romagna-Genon и соавт. в 2001 г. [18] провели пластику десны

с применением двухслойной коллагеновой матрицы и сравнили ее с трансплантацией свободного соединительнотканного лоскута, получив стойкое уменьшение размеров рецессии как в вертикальном, так и горизонтальном направлениях, однако различие показателей между группами на сроках 3 и 6 мес после операции оказалось статистически недостоверными.

Использование мембраны на основе свиного коллагена DynaMatrix, по данным гистологических исследований, продемонстрировало эффект стимуляции адгезии и пролиферации фибробластов, а также васкуляризацию зоны вмешательства и дифференцировки эпителиальных клеток. Применение этой коллагеновой матрицы способствовало увеличению объема десны и снизило риск развития осложнений [19].

Перспективно использование матрицы, которая состоит из бычьего коллагена I типа, кератиноцитов и трупных фибробластов, т.к. есть данные об увеличении темпов продукции факторов роста при их совместном применении [20].

K. Okabe и соавт. [21] разработали способ увеличения объема десны с помощью инъекционных тканеинженерных конструкций. В результате эксперимента, в рамках которого в мягкие ткани иммунодефицитных крыс вводили инъекции гидрогелевых конструкций, содержащих мезенхимальные стромальные клетки и фибробласты человека, плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), и гиалуроновую кислоту, были выявлены существенные изменения прироста тканей при различных сочетаниях клеток. Примечательно, что без добавления в состав инъекционного препарата PRP эффект приращения мягких тканей был существенно хуже.

Коллагеновая матрица Mucograft

Mucograft — матрица, полученная из свиных тканей, подвергнутых многостадийной очистке во избежание развития иммунных реакций. В состав материала входит коллаген I и III типа без поперечных сшивков и химической обработки. Особенность матрицы — это наличие двух слоев (компактного и пористого). Компактный слой изготавливают из свиной брюшины, и он играет защитную роль при открытом заживлении раны. Эластичность данного слоя позволяет легко фиксировать мембрану швами к окружающим мягким тканям. Внутренний губчатый рыхлый слой матрицы изготавливают из свиной кожи. Материал фиксируют к надкостнице с помощью медицинского шовного материала.

Среди показаний к применению выделяют такие, как операции по увеличению объема прикрепленной десны; перекрытие имплантатов; формирование контура альвеолярного гребня перед ортопедическим лечением; регенерация поврежденной слизистой оболочки, замещение дефектов слизистой оболочки полости рта. При использовании матрицы осуществляют технику расщепленного лоскута. Mucograft является адекватной альтернативой аутогенным трансплантатам и хорошим материалом для первичного покрытия костных элементов в полости рта. Матрица устраняет нарушения архитектоники мягких тканей, уменьшает глубину преддверия полости рта, позволяя избежать дополнительного хирургического вмешательства.

Результаты последних российских исследований [22] показали, что коллагеновые матрицы целесообразно применять для увеличения объема прикрепленной слизистой оболочки в области установленных дентальных имплантатов; для углубления преддверия полости рта; при закрытии дефицитных зон операционного поля в качестве альтернативы соединительнотканному трансплантату. Рекомендуется применять коллагеновую матрицу открытым способом, без предварительного орошения физиологическим раствором, и осуществлять ее фиксацию узловыми швами интервалом не менее 4 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостатки методик использования соединительнотканых трансплантатов различных видов обуславливают необходимость поиска альтернативных материалов с целью их замены в хирургической стоматологии. Однако, на наш взгляд, соединительнотканые трансплантаты требуют дальнейшего изучения с целью уменьшения объема и травматичности хирургического вмешательства.

В целом, проведенный анализ литературы по методикам и материалам, используемым для увеличения объема десны, показал перспективность применения коллагеновых матриц в сравнении с классической методикой с использованием собственных свободных соединительнотканых лоскутов и продемонстрировал хорошие результаты исследований, полученные для матриц в отношении эффективности и безопасности материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thoma DS, Buranawat B, Hämmerle CH, et al. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: A systematic

review. *J Clin Periodontol.* 2014;41 (Suppl 15):S77–S91. doi: 10.1111/jcpe.12220.

2. Дурново Е.А., Миронова А.В., Артифексова А.А., Беспалова Н.А. Повышение эффективности гингивопластики с использованием свободных ауто-трансплантатов твердого неба // *Стоматология.* — 2013. — Т.92. — №6. — С. 33–36. [Durnovo EA, Mironova AV, Artifeksova AA, Bepalova NA. Increasing gingivoplasty efficiency by means of free palatal grafts. *Stomatologiya.* 2013;92(6):33–36. (In Russ).]

3. Базикян Э.А., Смбалян Б.С., Кржижановская Ю.А., Саркисян М.А. О способах формирования прикрепленной десны в области дентальных имплантатов // *Стоматология.* — 2007. — Т.86. — №1. — С. 50–53. [Bazikyan EA, Smbatyan BS, Krzhizhanovskaya YuA, Sarkisyan MA. About ways of attached gum forming in the region of dental implants. *Stomatologiya.* 2007;86(1):50–53. (In Russ).]

4. Блок М.С. *Дентальная имплантология. Хирургические аспекты.* / Пер. с англ. под общ.ред. М.В. Ломакина. — М.: МЕДпресс-Информ; 2015. — 448 с. [Blok MS. *Dental'naya implantologiya. Khirurgicheskie aspekty.* Ed by MV Lomakin, editors. Moscow: MEDpress-Inform; 2015. 448 p.(In Russ).]

5. Scharf DR, Tarnow DP. Modified roll technique for localized alveolar ridge augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(5):415–425.

6. Clark H.B. Deepening of labial sulcus by mucosal flap advancement. *J Oral Surg (Chic).* 1953;11(2):165–168.

7. Thoma DS, Benic GI, Zwahlen M, et al. A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20 Suppl 4:146–165. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01784.x.

8. Guiha R, el Khodeiry S, Mota L, Caffesse R. Histological evaluation of healing and revascularization of subepithelial tissue graft. *J Periodontol.* 2001;72(4):470–478. doi: 10.1902/jor.2001.72.4.470.

9. Жданов Е.В., Савич О.В., Февралева А.Ю. Влияние этиологических факторов развития рецессии на выбор тактики и результат хирургического лечения // *Новое в стоматологии.* — 2005. — №5. — С. 46–55. [Zhdanov EV, Savich OV, Fevraleva AYU. Vliyanie etiologicheskikh faktorov razvitiya retsessii na vybor taktiki i rezul'tat khirurgicheskogo lecheniya. *Novoe v stomatologii.* 2005;(5):46–55. (In Russ).]

10. Бородулина И.И. Вестибулопластика в комплексном лечении заболеваний пародонта // *Российский стоматологический журнал.* — 2005. — №2. — С. 51–53. [Borodulina II. Vestibuloplastika

- v комплексном лечении заболеваний пародонта. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2005;(2):51–53. (In Russ).]
11. Trombelli L, Scabbia A, Tatakis DN, et al. Resorbable barrier and envelope flap surgery in the treatment of human gingival recession defects. *Case reports. J Clin Periodontol*. 1998;25(1):24–29.
12. Тарасенко С.В., Шехтер А.Б., Ашурко И.П., и др. Гистологические результаты использования коллагенового матрикса для увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны в области дентальных имплантатов // *Российская стоматология*. — 2015. — Т.8. — №2. — С. 4–9. [Tarasenko SV, Shekhter AB, Ashurko IP, et al. The histological results of the use of the collagen-based matrix for the widening of the attached keratinized gingiva in the region of dental implants. *Rossijskaya stomatologiya*. 2015;8(2):4–9. (In Russ).]
13. Fu JH, Su CY, Wang HL. Esthetic soft tissue management for teeth and implants. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):129–142. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70025-8.
14. Bholia M, Newell DH, Hancock EB. Acellular dermal allograft for vestibuloplasty an alternative to autogenous soft tissue grafts in preprosthetic surgical procedures: a clinical report. *J Prosthodont*. 2003;12(2):133–137. doi: 10.1016/S1059-941X(03)00039-1.
15. Cummings LC, Kaldahl WB, Allen EP. Histologic evaluation of autogenous connective tissue and acellular dermal matrix grafts in humans. *J Periodontol*. 2005;76(2):178–186. doi: 10.1902/jop.2005.76.2.178.
16. Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, et al. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(4):443–449. doi: 10.1111/j.1600-0501.2004.01039.x.
17. Batista EL Jr, Batista FC, Novaes AB Jr. Management of soft tissue ridge deformities with acellular dermal matrix clinical approach and outcome after 6 months of treatment. *J Periodontol*. 2001;72(2):265–273. doi: 10.1902/jop.2001.72.2.265.
18. Romagna-Genon C. Comparative clinical study of guided tissue regeneration with a bioabsorbable bilayer collagen membrane and subepithelial connective tissue graft. *J Periodontol*. 2001;72(9):1258–1264. doi: 10.1902/jop.2000.72.9.1258
19. Nevins M, Nevins ML, Camelo M, et al. The clinical efficacy of dynamatrix extracellular membrane in augmenting keratinized tissue. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010;30(2):151–161.
20. Sabolinski ML, Alvarez O, Auletta M, et al. Cultured Skin as a Smart Material for Healing Wounds: Experience in Venous Ulcers. *Biomaterials*. 1996; 17(3):311–320.
21. Okabe K, Yamada Y, Ito K, et al. Injectable soft tissue augmentation by tissue engineering and regenerative medicine with human mesenchymal stromal cells, platelet-rich plasma and hyaluronic acid scaffolds. *Cytotherapy*. 2009;11(3):307–316. doi: 10.1080/14653240902824773.
22. Баулин И.М., Бадалян В.А., Ряховский А.Н. Экспериментальное исследование коллагеновой матрицы для увеличения объема десны с использованием 3D-моделирования // *Стоматология*. — 2015. — Т.94. — №5. — С. 8–10. [Baulin IM, Badalyan VA, Ryakhovsky AN. Experimental study of the collagen matrix for increase the gums using a 3D-modeling. *Stomatologiya*. 2015; 94(5):8–10. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тарасенко Светлана Викторовна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России;

адрес: 121059, Москва, улица Можайский Вал, д. 11, **тел:** +7 (499) 240-53-10,

e-mail: 5041579@list.ru, **SPIN-код:** 3320-0052, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8595-8864>

Загорский Станислав Валерьевич

аспирант кафедры хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России;

e-mail: 5041579@list.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0098-337X>

ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ

А.А. Калинин¹, А.Г. Винокуров¹, О.Н. Калинин², А.С. Ильиных¹,
А.А. Бочаров¹, О.В. Дуров¹, Е.Н. Исаев¹, С.А. Чупаленков²

¹ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Методика глубинной стимуляции головного мозга применяется для лечения пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы, которые не поддаются консервативной терапии, а открытые вмешательства сопряжены с высоким риском осложнений. В обзоре оценивается эффективность глубинной стимуляции различных участков головного мозга при некоторых фармакорезистентных формах заболеваний.

Ключевые слова: глубинная стимуляция, эпилепсия, паркинсонизм, эссенциальный тремор, дистония, детский церебральный паралич, болезнь Туретта.

(Для цитирования: Калинин А.А., Винокуров А.Г., Калинин О.Н., Ильиных А.С., Бочаров А.А., Дуров О.В., Исаев Е.Н., Чупаленков С.А. Глубинная стимуляция в нейрохирургии. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):63–71. doi: 10.17816/clinpract10163–71)

DEEP STIMULATION IN NEUROSURGERY

A.A. Kalinkin¹, A.G. Vinokurov¹, O.N. Kalinkina², A.S. Ilinykh¹,
A.A. Bocharov¹, O.V. Durov¹, E.N. Isaev¹, Chupalenkov²

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

The technique of deep brain stimulation is used to treat patients with various diseases of the central nervous system who are not amenable to conservative therapy, while open interventions in them are associated with a high risk of complications. In the review, we evaluate the efficiency of the deep stimulation of different regions of the brain in some pharmacoresistant forms of diseases.

Keywords: deep stimulation, epilepsy, parkinsonism, essential tremor, dystonia, cerebral palsy, Turett disease.

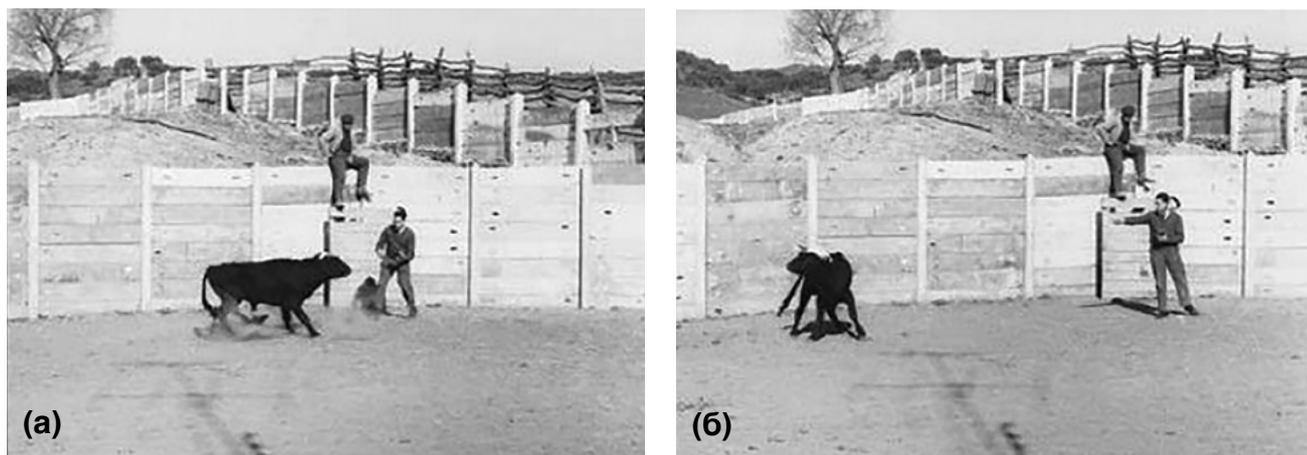
(For citation: Kalinkin AA., Vinokurov AG., Kalinkina ON., Ilinykh AS., Bocharov AA., Durov OV., Isaev EN., Chupalenkov SM. Deep Stimulation in Neurosurgery. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):63–71. doi: 10.17816/clinpract10163–71)

ВВЕДЕНИЕ

Основоположником методики стимуляции головного мозга является швейцарский физиолог Вальтер Рудольф Гесс (Walter Rudolf Hess; 1881–1973). Еще в 20-х годах прошлого столетия раздражая электрическим током различные участки головного мозга через установленные металлические электроды, он вызывал у кошек чувство страха, голода и ярости. Работы В. Гесса легли в основу дальнейших исследований, которые проводил Хосе Мануэль Родригес Дельгадо (Jose Manuel Rodriguez Delgado; 1915–2011) — пионер методики стимуляции головного мозга человека.

Х. Дельгадо впервые разработал технологию имплантации электродов. Во время одного из его экспериментов при стимуляции моторной области головного мозга рука у больного непроизвольно сжалась в кулак, на что пациент признался: «Мне кажется, доктор, что ваше электричество сильнее моих желаний» [1]. Другой больной в ответ на стимуляцию поворачивал голову из стороны в сторону и утверждал, что делает это сам: «Я просто ищу свои тапочки». Самый показательный эксперимент автор провел в 1963 г.: установив электрод в хвостатое ядро мозга быка, ученый смог остановить нападавшее на него животное (рис.) [1].

Рис. Эксперимент Х. Дельгадо, проведенный в 1963 г. [1]



Примечание. Иллюстрация опыта, где нападающий бык останавливается (а) и поворачивает в противоположную сторону (б).

Таблица

Заболевания и анатомические структуры, подвергающиеся глубинной стимуляции

Заболевания	Анатомические структуры
Эпилепсия	Центральное срединное ядро таламуса, базальные ганглии (скорлупа, хвостатое ядро), субталамическое ядро, черная субстанция, гиппокамп, миндалевидное тело, червь мозжечка [3–18]
Паркинсонизм	Субталамическое ядро, бледный шар, педункулопонтинное ядро [19–29]
Эссенциальный тремор	Вентральное промежуточное ядро таламуса, субталамическое ядро, zona incerta, prelemniscal radiation [30–37]
Дистония	Внутренняя часть бледного шара, вентральное промежуточное и вентральное заднее ядро таламуса, субталамическое ядро [38–44]
Детский церебральный паралич	Вентролатеральное ядро таламуса, медиальная часть бледного шара, верхние ножки мозжечка [45–50]
Болезнь Туретта	Медиальные таламические ядра, бледный шар [51–53]

Х. Дельгадо занимался проблемой лечения эпилепсии, болезни Паркинсона, психических расстройств; изобрел устройства, напоминающие нимб и шлем, через которые электромагнитные импульсы раздражали различные участки головного мозга.

Впервые методику глубинной стимуляции головного мозга в клиническую практику внедрил А. Vepavid. В 1987 г. после стимуляции пациенту с болезнью Паркинсона промежуточного ядра таламуса (Vim) автор получил обнадеживающие результаты.

Точный механизм действия глубинной стимуляции до настоящего времени неизвестен, однако существует мнение, что стимуляция нейронов электрическим током вызывает выброс аденозинтрифосфата, который активирует аденозиновые A1-рецепторы, что в свою очередь через цепь ре-

акций приводит к угнетению возбуждения и проведению в нервной ткани [2].

В настоящее время глубинная стимуляция является одним из эффективных методов лечения фармакорезистентных форм заболеваний, таких как эпилепсия, паркинсонизм, эссенциальный тремор, дистония, детский церебральный паралич, синдром Туретта (табл.).

Ежегодно в Российской Федерации необходимое количество подобных операций достигает 56 000 [54]. К преимуществу данной методики следует отнести малую инвазивность, возможность подбора настроек для каждого пациента, что снижает количество побочных эффектов и улучшает прогнозы заболевания, а также высокую зону покрытия (т.е. модулируя один участок, можно изменять активность других).

ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фармакорезистентная форма эпилепсии

В Российской Федерации ежегодно около 1400 больных нуждаются в проведении хирургического лечения фармакорезистентной формы эпилепсии [54]. Глубинная стимуляция является одним из методов коррекции активности эпилептогенной зоны. Она применяется для лечения как темпоральной, так и экстратемпоральной формы фармакорезистентной эпилепсии, при которых открытое хирургическое вмешательство сопряжено с высокими рисками осложнений.

В настоящее время для лечения эпилепсии используется глубинная стимуляция центрального срединного ядра таламуса, базальных ганглиев, субталамического ядра, черной субстанции, гиппокампа, миндалевидного тела и мозжечка. Однако доказанную эффективность имеет только двусторонняя стимуляция передних ядер таламуса. Переднее ядро таламуса является частью круга Пейпеца, в который также входят гипоталамус, поясная извилина, гиппокамп и мамиллярные ядра гипоталамуса [55]. Образовавшийся нервный импульс в нейронах коры головного мозга или в амигдалогиппокампальном комплексе поступает в мамиллярные ядра гипоталамуса, откуда через сосцевидно-таламический тракт в передние таламические ядра. Из ядер таламуса нервный импульс распространяется на столбы свода, поясную извилину, базальные ганглии, по таламостриарным волокнам — в хвостатое ядро, по таламокорковым путям — в моторную область коры головного мозга. Существует множество различных цепей распространения патологического нервного импульса, однако он всегда поступает в таламус, поэтому данная анатомическая структура является мишенью при лечении эпилепсии.

В 1972 г. J. Kusske провел эксперимент, в котором впервые показал, что повреждение передней ядерной группы таламуса сопровождается сокращением частоты и продолжительности эпилептических приступов [3]. M. Mirski с соавт. выявили, что разрушение, стимуляция или инъекция ГАМКергических агонистов в переднее ядро таламуса, а также разрушение сосцевидно-таламического тракта обладают противосудорожным эффектом [4, 5].

Первое клиническое наблюдение стимуляции переднего ядра таламуса описали I. Cooper и соавт. [6]. При лечении 6 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии было выявлено снижение частоты судорог более чем на 50% у 5 больных, а у 1 пациента бессудорожный период длился около двух лет. В других исследованиях указывается, что при глубинной стимуляции переднего ядра таламуса происходит снижение частоты приступов на 46–76% [7, 8].

В 2010 г. проведено крупное многоцентровое исследование SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for Epilepsy study), показавшее обнадеживающие результаты при двусторонней стимуляции переднего ядра таламуса. Было обследовано 110 пациентов: у 54% произошло улучшение в виде сокращения количества приступов на 56%; у 13% приступы полностью отсутствовали на протяжении 6 мес, еще у 13 частота приступов снизилась на 90% и более [9]. К примеру, стимуляция блуждающего нерва сопровождается уменьшением количества приступов более чем на 50% у 30% больных [10].

Центральное срединное ядро таламуса является самым крупным ядром таламуса, имеет связи с корой полушарий головного мозга, базальными ганглиями (хвостатым ядром, скорлупой). Так, согласно данным A. Velasco и соавт. и A. Valentin и соавт., частота приступов снижается на 73–92% [11, 12].

A. Biraben и соавт. показали, что развитие эпилепсии происходит в результате уменьшения количества дофамина в базальных ганглиях, а именно в скорлупе и хвостатом ядре [13]. Глубинная стимуляция хвостатого ядра приводит к снижению частоты приступов на 50% и более у 92% пациентов [14]. Стимуляция амигдалогиппокампального комплекса была впервые предложена M. Velasco и соавт. Другие авторы также отметили, что установка электродов в данную область сопровождается урежением частоты приступов на 50% и более у 50–90% больных [15, 16]. A. Cukiert и соавт. сообщили результаты наблюдения 9 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которым проводили стимуляцию гиппокампа с помощью установленного в него электрода. У 97% больных было выявлено снижение частоты приступов на 80% [17].

Стимуляция мозжечка в качестве терапии пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии впервые была предложена в 1973 г. I. Cooper и соавт. Снижение частоты приступов выявляется у 33% больных [6].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера и второй причиной инвалидизации после инсульта головного мозга. Этиологическим фактором для развития заболевания является снижение концентрации дофамина в черной субстанции и полосатом теле. В Российской Федерации хирургическое лечение при болезни Паркинсона требуется приблизительно в 2800 случаях в год [54]. Эффективность лечения болезни Паркинсона зависит от точности постановки диагноза, которая варьирует в пределах 73,8–82,7% [56].

Впервые стимуляцию субталамического ядра произвел P. Pollak в 1993 г. при лечении пациента с фармакорезистентной формой болезни Паркинсона. В последующем для этой цели стали использовать установку электродов в бледный шар. Так, согласно V. Odekerken и соавт., глубинная стимуляция как субталамического ядра, так и бледного шара в равной степени является эффективным методом лечения фармакорезистентной формы болезни Паркинсона [19]. Однако глубинная стимуляция бледного шара сопряжена с меньшими побочными эффектами [20].

По данным P. Pahwa и соавт., у всех принявших участие в исследовании пациентов ($n=19$), которым проводили глубинную стимуляцию субталамических ядер, отметили снижение выраженности двигательных расстройств на 85–100%. Авторы определили, что двусторонняя стимуляция сопровождалась лучшими результатами лечения, чем односторонняя [21]. Согласно представленным результатам С. Акшулакова и соавт., из 48 пациентов с болезнью Паркинсона, которым проводили глубинную стимуляцию субталамического ядра или бледного шара, улучшение двигательных функций на 80% отметили все исследуемые. Постуральная неустойчивость, нарушения походки и автономные симптомы регрессировали в меньшей степени, однако всем пациентам уменьшена доза допаминергических препаратов на 30% и больше, что привело к полному регрессу лекарственных дискинезий. У 7 пациентов прием препаратов был полностью прекращен [22].

По мнению G. Abbate-Daga и соавт., глубинная стимуляция субталамического ядра уменьшает не только двигательные расстройства, но и выраженность психических нарушений, которые

наблюдаются у 50% пациентов (психозы, депрессия, галлюцинации) [23]. Есть мнение, что глубинная стимуляция у пациентов с болезнью Паркинсона может провоцировать развитие когнитивных нарушений [24–26]. Однако, A. Romann и соавт. в своем исследовании опровергли вышеуказанные наблюдения [27].

В 2005 г. для лечения больных с фармакорезистентной формой болезни Паркинсона P. Mazzone с соавт., а затем P. Plaha с соавт. предложили стимуляцию педункулопонтинного ядра. Выраженность моторных нарушений снижалась в значительной мере [28, 29]. Однако до настоящего времени эффективность стимуляции данного анатомического образования активно обсуждается.

Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся развитием дрожательных гиперкинезов. Одним из патогенетических звеньев развития заболевания является нарушение возбуждения в таламусе и нижних оливах, что приводит к дезинтеграции нервного импульса в церебеллоталамокортикальной петле. Наряду с этим происходит повышение содержания глутамата и снижение уровня гамма-аминомасляной кислоты, глицерина и серина в ликворе, повышение активности норадренергической системы и увеличение содержания в крови циклического аденозинмонофосфата. До 50% пациентов являются резистентными к консервативной терапии эссенциального тремора, наибольшую доказательную базу имеет глубинная стимуляция вентрального промежуточного ядра таламуса, однако постоянно проводятся исследования, в которых проверяется роль ядер таламуса (*zona incerta*, *prelemniscal radiation*) [30, 31].

Так, известно, что глубинная стимуляция вентрального промежуточного ядра таламуса снижает выраженность тремора по шкале Fahn–Tolosa–Marin на 85% [32]. В ряде других исследований при глубинной стимуляции вентрального промежуточного ядра таламуса выраженность тремора рук может уменьшаться на 50–91%, а головы и голоса — на 15–100% [33, 34]. В. Тюриков и соавт. представили опыт эффективного лечения пациента с медикаментозно-резистентной формой эссенциального тремора. Авторы провели хроническую стимуляцию вентрального промежуточного ядра таламуса со стороны тремора, на фоне которой симптоматика полностью регрессировала [35].

D. Huss и соавт. оценили эффективность различных методов терапии больных с фармако-резистентной формой эссенциального тремора, а именно одно- или двусторонней глубинной стимуляции вентрального промежуточного ядра или односторонней таламотомии. Авторы выявили, что анализируемые методы лечения в равной степени улучшают прогноз заболевания, однако два первых продемонстрировали относительную безопасность и были сопряжены с меньшим числом побочных эффектов [36]. T. Chen с соавт. оценили эффективность глубинной стимуляции у пациентов, которых погружали в наркоз, и тех, кто был в сознании во время проведения операции. Проанализировав показатели 89 участников, исследователь не выявил различия в исходах заболевания у бодрствующих и спящих больных: снижение выраженности тремора составило 48,6 и 45,5% соответственно [37].

Дистония

Дистония — группа синдромов, характеризующихся постуральными непроизвольными двигательными расстройствами, при которых задействованы как мышцы-агонисты, так и мышцы-антагонисты. Существует первичная и вторичная форма дистонии, характерным отличием является наличие структурных изменений в головном мозге при вторичной форме. По этой причине наиболее часто производится глубинная стимуляция первичных форм. Распространенность первичных форм дистонии варьирует от 11 до 300 на 100 000 населения, а точность постановки диагноза — от 60 до 70% [54]. Патогенез дистонии до конца не ясен. Возможной причиной является нарушение синтеза и переработки нейромедиаторов (серотонина, норадреналина, глутамин и гамма-аминомасляной кислоты), что ведет к изменению взаимосвязи между базальными ганглиями, таламусом и корой головного мозга. Наличие гена *DYT* также сопровождается развитием дистонии. Доказанную эффективность имеет глубинная стимуляция внутренней части бледного шара, хотя существуют работы, в которых показана эффективность стимуляции вентрального промежуточного и вентрального заднего ядра таламуса, а также субталамического ядра.

Так, B. Sun и соавт. отметили, что стимуляция субталамического ядра по сравнению со стимуляцией бледного шара является наиболее эффективной: улучшение наступает сразу, параметры

стимуляции ниже, длительнее срок службы батареи [38]. L. Cif и соавт. обследовали и пролечили 53 пациента с дистонией. Авторы выявили снижение выраженности симптомов и улучшение исходов заболевания на 71–74% при двусторонней глубинной стимуляции внутренней части бледного шара [39]. Согласно M. Vidailhet и соавт., у 22 пациентов, которым выполнили стимуляцию внутренней части бледного шара, улучшение моторных функций по шкале Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale-motor (BFMDRS) произошло на 54%, а уровень инвалидизации по шкале BFMDRS уменьшился на 44% [40]. В проведенном многоцентровом исследовании 40 больных с первичной сегментарной и генерализованной дистонией было выявлено улучшение моторных функций в первые три месяца после глубинной стимуляции бледного шара по шкале BFMDR на 39% [41].

Ограничением для глубинной стимуляции является возраст детей 7 лет, однако в литературе описывается случай успешного лечения дистонии у пятилетнего ребенка, страдающего эпилепсией. После двусторонней стимуляции внутренней части бледного шара выраженность моторных нарушений снизилась на 81%, что благоприятно сказалось на качестве жизни [42]. R. Yadav и соавт. опубликовали результаты лечения дистонии с помощью глубинной стимуляции медиальной части бледного шара. Авторы отметили снижение выраженности дистонии в туловище и конечностях на 50%, а в шее — более чем на 90% [43]. Существующее мнение, согласно которому у пациентов после глубинной стимуляции происходит нарушение психики, было опровергнуто исследованием S. Meoni и соавт. [44].

Детский церебральный паралич

Детский церебральный паралич — совокупность неврологических синдромов, возникающих в результате повреждения головного мозга плода или новорожденного. Детский церебральный паралич является вторичной формой дистонии, при которой происходит снижение тормозного влияния коры головного мозга на стволовые центры и вестибулярные ядра. Согласно результатам некоторых исследований, наибольшее количество повреждений у больных детским церебральным параличом выявляется со стороны чечевицеобразного ядра; у 69% пациентов — в скорлупе, у 68% — в субталамических ядрах, у 62% — в таламусе, у 20% — в бледном шаре, у 13% — в хвостатом ядре.

Наиболее часто используется стимуляция вентролатерального ядра таламуса, медиальной части бледного шара и верхних ножек мозжечка. Глубинная стимуляция применяется для коррекции двигательных и речевых нарушений, уменьшения выраженности координаторных нарушений при различных формах детского церебрального паралича: положительный эффект от данных операций достигает 50% [45]. Доказано, что глубинная стимуляция медиальной части бледного шара улучшает двигательные функции, уменьшает выраженность контрактур и спазма [46]. L. Romito и соавт. представили результаты лечения 15 пациентов с детским церебральным параличом, которым проводили двустороннюю стимуляцию медиальной части бледного шара. Авторы выявили снижение выраженности двигательных нарушений на 49,5%, а степени инвалидизации — на 30% [47]. Аналогичные данные получил J. Keen с соавт. [48]. Однако ранее M. Vidailhet с соавт. не отметили способности глубинной стимуляции влиять на исходы заболевания у пациентов с детским церебральным параличом [49]. J. Kim и соавт. представили исследование, в котором провели сравнительную оценку глубинной стимуляции внутренней части бледного шара с/без деструкции вентролатерального ядра таламуса. В ходе исследования авторы не выявили значимых отличий [50].

Болезнь Туретта

Заболевание, характеризующееся моторными и вокальными тиками, а у некоторых больных — копропалайей. В США насчитывается около 2 млн больных с подобным заболеванием. Лечение фармакорезистентной формы болезни Туретта заключается в глубинной стимуляции медиальных таламических ядер и бледного шара. Так, по мнению V. Visser-Vandewalle и соавт., глубинная стимуляция медиальных таламических ядер сопровождается снижением частоты тиков на 66% [51]. M. Welter и соавт. обосновывают лучшую эффективность глубинной стимуляции внутренней части бледного шара снижением частоты тиков на 78% в сравнении с 45% при стимуляции медиальных ядер таламуса [52]. Аналогичные результаты получены J. Zhang с соавт.: ученые отметили снижение частоты тиков на 51,2% при стимуляции внутренней части бледного шара [53]. Несмотря на множество исследований, концепция лечения больных с фармакорезистентной формой болезни Туретта до настоящего времени не определена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, глубинная стимуляция является перспективным и эффективным методом лечения пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы, которые не поддаются консервативной терапии, а открытые вмешательства сопряжены с высоким риском осложнений. Имеется сообщение, что глубинная стимуляция может использоваться в качестве метода лечения злокачественной формы артериальной гипертензии, болезни Альцгеймера, нарушения зрения и речи после инсульта или травмы, ожирения, наркомании, шизофрении. Несмотря на это, до настоящего времени нет единой концепции применения глубинной стимуляции. Также неясен механизм его действия, не выявлены эффективные анатомические ориентиры и необходимые параметры стимуляции. Множество нерешенных вопросов обуславливает проведение дальнейших исследований эффективности глубинной стимуляции в лечении больных с различными заболеваниями головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delgado Jose M. *Physical control of the mind: toward a psychocivilized society*. New York City: Harper and Row; 1970. pp. 76–98.
2. Bekar L, Libionka W, Tian GF, et al. Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor. *Nat Med*. 2008;14(1):75–80. doi: 10.1038/nm1693.
3. Kusske JA, Ojemann GA, Ward AA. Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. *Exp Neurol*. 1972;34(2):279–290. doi: 10.1016/0014-4886(72)90174-4.
4. Mirski MA, Ferrendelli JA. Anterior thalamic mediation of generalized pentylentetrazol seizures. *Brain Res*. 1986;399(2):212–223. doi: 10.1016/0006-8993(86)91511-8.
5. Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the connections of the mammillary bodies protects against generalized pentylentetrazol seizures in guinea pigs. *J Neurosci*. 1987;7(3):662–670. doi: 10.1523/jneurosci.07-03-00662.1987.
6. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc*. 1973;98:192–196.
7. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(4):346–354. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x.

8. Osorio I, Overman J, Giffakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(8):1561–1571. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01044.x.
9. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899–908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.
10. Суфианов А.А., Матвеев Е.И., Орлов А.С., Шабалов В.А. Результаты лечения фармакорезистентной эпилепсии методом стимуляции блуждающего нерва. В сб.: *Поленовские чтения: материалы XII всероссийской научно-практической конференции*. / Под ред. В.П. Берсенева. — СПб.: Человек и его здоровье; 2013. — С. 303–304. [Sufianov AA, Matveev EI, Orlov AS, Shabalov VA. *Rezultaty lecheniya farmakorezistentnoj epilepsii metodom stimulyatsii bluzhdayushchego nerva*. In: *Polenovskie chteniya: materialy XII vserossijskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Ed by Bersenev VP. Sankt-Peterburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2013. pp. 303–304. (In Russ).]
11. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2006;47(7):1203–1212. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00593.x.
12. Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*. 2013;54(10):1823–1833. doi: 10.1111/epi.12352.
13. Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, et al. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology*. 2004;63(1):73–77. doi: 10.1212/01.wnl.0000132840.40838.13.
14. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(4):318–329. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.01.009.
15. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*. 2007;48(10):1895–1903. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01181.x.
16. Min B, Guoming L, Jian Z. Treatment of medial temporal lobe epilepsy with amygdalohippocampal stimulation: a case series and literature review [Internet]. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5(4):1264–1268. doi: 10.3892/etm.2013.968.
17. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014;23(1):6–9. doi: 10.1016/j.seizure.2013.08.005.
18. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*. 2005;46(7):1071–1081. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.70504.x.
19. Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(13):1355–1361. doi: 10.1212/WNL.0000000000001419.
20. Pouratian N, Thakkar S, Kim W, Bronstein JM. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and safety. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2012;2012(2):107–117. doi: 10.2147/DNND.S25750.
21. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*. 2006;104(4):506–512. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.506.
22. Акшулаков С.К., Шашкин Ч.С., Махамбетов Е.Т., и др. Хирургическое лечение болезни Паркинсона // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. — 2014. — №4 — С. 3–5. [Akshulakov S, Shashkin ChS, Makhambetov YeT, et al. Surgical treatment of parkinson's disease. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2014;(4):3–5. (In Russ).]
23. Abbate-Daga G, Marzola E, Amianto F, et al. Personality and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in parkinson's disease. *Int Neuropsychiatr Dis J*. 2014;2(6):356–367. doi: 10.9734/indj/2014/11740.
24. Törnqvist AL, Schalén L, Rehncrona S. Effects of different electrical parameter settings on the intelligibility of speech in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2005;20(4):416–423. doi: 10.1002/mds.20348.
25. Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1273 – 1276. doi: 10.1001/archneur.63.9.1273.
26. Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):248–252. doi: 10.1136/jnnp.2005.086660.

27. Romann AJ, Dornelles S, Maineri NL, et al. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(1):2–11. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06010002.
28. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005;16(17):1877–1881. doi: 10.1097/01.wnr.0000187629.38010.12.
29. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005;16(17):1883–1887. doi: 10.1097/01.wnr.0000187637.20771.a0.
30. Blomstedt P, Hariz MI. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(7):429–433. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.005.
31. Fytagoridis A, Sandvik U, Aström M, et al. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):258–262. doi: 10.1136/jnnp-2011-300765.
32. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(3):289–296. doi: 10.1136/jnnp.66.3.289.
33. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(10):1387–1391. doi: 10.1136/jnnp.74.10.1387.
34. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, et al. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*. 2010;112(6):1271–1276. doi: 10.3171/2009.10.JNS09371.
35. Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Иванова Е.О., и др. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электростимуляция мозга с двусторонней имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса // *Атмосфера*. — 2013. — №3 — С. 22–28. [Tyurnikov VM, Fedotova EYu, Ivanova EO, et al. Khirurgicheskoe lechenie essentsial'nogo tremora: khronicheskaya elektrostimulyatsiya mozga s dvustoronnei implantatsiei elektrodov v ventral'noe promezhutochnoe yadro talamusa. *Atmosfera*. 2013;(3):22–28. (In Russ).]
36. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, et al. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord*. 2015;30(14):1937–1943. doi: 10.1002/mds.26455.
37. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, et al. «Asleep» deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1842–1849. doi: 10.3171/2015.6.JNS15526.
38. Sun B, Chen S, Zhan S, et al. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(2):207–214. doi: 10.1007/978-3-211-33081-4_23.
39. Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci*. 2003;47(1):52–55.
40. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005;352(5):459–467. doi: 10.1056/NEJMoa042187.
41. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1978–1990. doi: 10.1056/NEJMoa063618.
42. Aydin S, Abuzayed B, Uysal S, et al. Pallidal deep brain stimulation in a 5-year-old child with dystonic storm turkish. *Turk Neurosurg*. 2013;23(1):125–128. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.4579-11.0.
43. Yadav R, Ansari AZ, Surathi P, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation in idiopathic dystonic camptocormia. *Neurol India*. 2015;63(6):911–914. doi: 10.4103/0028-3886.170080.
44. Meoni S, Zurowski M., Lozano AM, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes after pallidal stimulation in primary and secondary dystonia. *Neurology*. 2015;85(5):433–440. doi: 10.1212/WNL.0000000000001811.
45. Galanda M, Horvath S. Stereotactic stimulation of the anterior lobe of the cerebellum in cerebral palsy from a suboccipital approach. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(2):239–243. doi: 10.1007/978-3-211-33081-4_27.
46. Olaya JE, Christian E, Ferman D, et al. Deep brain stimulation in children and young adults with secondary dystonia: the Children's Hospital Los Angeles experience. *Neurosurg Focus*. 2013;35(5):E7. doi: 10.3171/2013.8.FOCUS13300.
47. Romito LM, Zorzi G, Marras CE, et al. Pallidal stimulation for acquired dystonia due to cerebral palsy: beyond 5 years. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):426–432. doi: 10.1111/ene.12596.
48. Keen JR, Przekop A, Olaya JE, et al. Deep brain stimulation for the treatment of childhood dystonic

- cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(6):585–593. doi: 10.3171/2014.8.PEDS141.
49. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):709–717. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70151-6.
50. Kim JP, Chang WS, Cho SR, Chang JW. The effect of bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation plus ventralis oralis thalamotomy on patients with cerebral palsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(5):292–299. doi: 10.1159/000338093.
51. Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, et al. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery.* 2006;58(3):E590. doi: 10.1227/01.NEU.0000207959.53198.D6.
52. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol.* 2008;65(7):952–957. doi: 10.1001/archneur.65.7.952.
53. Zhang JG, Ge Y, Stead M, et al. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1506–1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.019.
54. Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., и др. Состояние нейрохирургической службы в Российской Федерации // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2016. — Т.81. — №3 — С. 3–22. [Krylov VV, Konovalov AN, Dash'yan VG, et al. Neurosurgery in Russian Federation. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2016;81(3):3–22. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro20178075-12.
55. Симонов П. Мозг принимает решение // *Наука и жизнь.* — 1974. — №11 — С. 56–60. [Simonov P. Mozg prinimaet reshenie. *Nauka i zhizn'* 1974;(11):56–60. (In Russ).]
56. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;86(6):566–576. doi: 10.1212/WNL.0000000000002350.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Калинкин Александр Александрович

канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1605-9088>

Винокуров Алексей Георгиевич

канд. мед. наук, врач-нейрохирург, врач высшей категории, зав. нейрохирургическим отделением ФНКЦ ФМБА России;

e-mail: avinok@yandex.ru

Калинкина Ольга Николаевна

врач челюстно-лицевой хирург отделения реконструктивной и пластической хирургии Клинического медицинского центра МГМСУ имени А.И. Евдокимова

Ильиных Александр Сергеевич

канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФНКЦ ФМБА России

Бочаров Андрей Александрович

канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФНКЦ ФМБА России

Дуров Олег Владимирович

канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФНКЦ ФМБА России

Исаев Евгений Николаевич

врач-невролог ФНКЦ ФМБА России

Чупаленков Сергей Михайлович

студент 5-го курса МГМСУ имени А.И. Евдокимова

АНТЕРОЛАТЕРАЛЬНАЯ СВЯЗКА КОЛЕННОГО СУСТАВА КАК ВАЖНЫЙ СТАБИЛИЗАТОР РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

А.А. Эпштейн¹, А.П. Призов¹, Ф.Л. Лазко¹, Н.В. Загородний¹, А.А. Ахпашев^{1, 2}

¹ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

В настоящее время пластика передней крестообразной связки является одной из самых популярных операций на коленном суставе, но, несмотря на отработанную годами технику, отмечается высокий процент неудовлетворительных отдаленных послеоперационных результатов, достигающий, по данным разных авторов, 25%. Озабоченность указанной проблемой привела к увеличению числа исследований, направленных на поиск понимания причин таких неудач. Большинство исследователей пришли к выводу, что неудовлетворительные результаты связаны с нестабильностью в коленном суставе, которая вызвана повреждением обнаруженной на множестве диссекций связочной структуры — антеролатеральной связки. В представленном литературном обзоре проанализированы статьи, касающиеся анатомической и гистологической структуры, биомеханики антеролатеральной связки, а также ее роли в переднелатеральной стабильности сустава. Рассматриваются хирургические методы коррекции переднелатеральной нестабильности, связанные с повреждением антеролатеральной связки.

Ключевые слова: артроскопия, коленный сустав, антеролатеральная связка, передняя крестообразная связка.

(Для цитирования: Эпштейн А.А., Призов А.П., Лазко Ф.Л., Загородний Н.В., Ахпашев А.А. Антеролатеральная связка коленного сустава как важный стабилизатор ротационной нестабильности коленного сустава. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):72–80. doi: 10.17816/clinpract10172–80)

АНТЕРОЛАТЕРАЛЬНАЯ СВЯЗКА КОЛЕННОГО СУСТАВА КАК ВАЖНЫЙ СТАБИЛИЗАТОР РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

А.А. Epshtein¹, А.Р. Prizov¹, F.L. Lazko¹, N.V. Zagorodniy¹, А.А. Akhpashev^{1,2}

¹ Peoples Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education under the FSBU «Federal Scientific and Clinical Center

for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

Currently, anterior cruciate ligament grafting is one of the most popular operations on the knee joint, but despite the fact that the technique has been used for years, there is a high percentage of unsatisfactory long-term postoperative results, reaching 25%, according to various authors. The concern over this problem has led to an increase in the number of studies aimed at the understanding of the causes of these failures. Most researchers have concluded that the unsatisfactory results are associated with instability in the knee joint, which is caused by the damage of a ligamentous structure found in many dissections, namely, anterolateral ligament (ALL). In this literature review, we have analyzed the articles dedicated to the ALL, its anatomical and histological structure, its biomechanics, as well as its role in the anterolateral stability of the joint. Also in this review we consider the existing surgical methods for the correction of anterolateral instability associated with the ALL damage.

Keywords: arthroscopy, knee surgery, anterolateral ligament, anterior cruciate ligament.

(For citation: Epshtein AA., Prizov AP., Lazko FL., N.V. Zagorodniy, Akhpashev AA. Anterolateral Ligament as a Main Stabilizing Structure of Rotational Stability of the Knee Joint. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):72–80. doi: 10.17816/clinpract10172–80)

ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Стабильность коленного сустава в норме достигается за счет одновременного взаимодействия множества структур — мышечков бедренной и большеберцовой костей, менисков, а также благодаря пассивным поддерживающим структурам, в частности четырем основным связкам — передней крестообразной, задней крестообразной, медиальной коллатеральной и латеральной коллатеральной. Немаловажную роль играют заднемедиальные и заднелатеральные капсульные структуры, илиотибиальный тракт и мышцы, обеспечивающие дополнительную динамическую стабильность [1].

Нестабильность коленного сустава зачастую бывает обусловлена повреждением связочного аппарата. Большинство авторов выделяют медиальную, латеральную, переднюю и заднюю нестабильность, а при сочетании нескольких типов — комбинированную. Стоит учитывать, что комплексная нестабильность в различных плоскостях складывается из перечисленных выше типов нестабильности, а если они не корректируются, то восстановить нормальную биомеханику в коленном суставе невозможно.

В классификации J. Nicholas [2] выделено 4 типа комбинированной (комплексной) нестабильности, а именно переднемедиальная, переднелатеральная, заднемедиальная и заднелатеральная. Данная классификация основана на определении точки вращения коленного сустава, которая в норме проходит через центр сустава и в направлении скольжения плато большеберцовой кости относительно бедра. Соответственно, при передненаружной (антеролатеральной) комплексной нестабильности внутренняя ротация вызывает переднее смещение тибиаляного плато, а точка вращения располагается в переднемедиальном квадранте, при заднемедиальной — вертикальная ось находится в задненаружном квадранте, а суставное плато большеберцовой кости направлено кзади и медиально. На практике чаще всего выявляется комбинированная передненаружная-передневнутренняя нестабильность, определяемая положительными тестами «переднего выдвижного ящика», Pivot-shift (тест Макинтоша), а также вальгусным и варусным стресс-тестами [3].

Передняя крестообразная связка, прикрепляясь к передней межмыщелковой ямке больше-

берцовой кости по краю внутреннего мыщелка и между передним рогом внутреннего мениска спереди и наружного мениска сзади, проходит косо кверху и кнаружи и крепится к узкой полоске на внутренней части наружного мыщелка бедренной кости, устремляясь далее вертикально по самой задней поверхности суставного хряща [4]. Передняя крестообразная связка состоит из трех пучков — передневнутреннего, задненаружного и промежуточного, однако отдельные авторы выделяют дополнительный, четвертый, пучок — антеролатеральный [5]. Разная длина пучков, а также различия в их точках фиксации к бедренной и большеберцовой костям коррелируют с длиной и эластичностью каждого пучка во время движения: при разогнутом колене они почти параллельны друг другу, если смотреть на них сбоку, и перекрещиваются — если смотреть спереди; при согнутом колене передневнутренний пучок удлиняется, задненаружный — укорачивается.

Хорошо известно, что передняя крестообразная связка является основным ограничителем переднезаднего смещения тибиаляного плато. Помимо сгибания и разгибания в коленном суставе, происходит дополнительная ротация голени кнутри в связи с анатомической дисконгруэнтностью суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей [6]. Наружный отдел сустава более подвижен за счет отсутствия жесткой фиксации к капсуле сустава в области мениска, которая четко прослеживается с внутренней стороны. Подвижность наружного компартмента сустава возрастает при увеличении нагрузки ввиду анатомического строения наружного и внутреннего отдела плато большеберцовой кости: при увеличении нагрузки вогнутость медиального отдела стабилизирует медиальный мыщелок бедренной кости, в то время как наружный отдел остается нестабилизированным [7]. Таким образом, при нагрузке переднее смещение тибиаляного плато сопровождается внутренним вращением большеберцовой кости («связанное вращение») [8]. Соответственно, при повреждении передней крестообразной связки данное внутреннее вращение голени будет лишь усиливаться.

На сегодняшний день пластика передней крестообразной связки остается одной из самых популярных артроскопических операций на коленном суставе, но частота неудовлетворительных результатов, несмотря на наличие отработанных

методик и использование современного инструментария, составляет, по результатам разных авторов, от 69 до 95% [9]. В связи с этим увеличилось число исследований, направленных на понимание причин этих неудач.

Наружная нестабильность коленного сустава связана с повреждением не только малоберцовой коллатеральной связки, но и антеролатеральных структур коленного сустава. В данном структурном комплексе можно выделить три слоя:

- 1) илиотибиальный тракт и сухожилие двуглавой мышцы бедра;
- 2) наружный удерживатель и наружная пателлофemorальная связка;
- 3) малоберцовая коллатеральная связка, поплитеофибулярная связка, подколенная мышца и ее сухожилия с дугообразным связочным комплексом.

Илиотибиальный тракт располагается между надмыщелковым бугорком и бугорком Жерди (Jerdy). Этот стабилизатор имеет три точки прикрепления — к наружному краю надколенника, связке надколенника, наружному мыщелку большеберцовой кости в области бугорка Жерди.

По мнению многих ученых, главная роль в стабилизации коленного сустава отведена нижней части тракта, крепящейся к бугорку Жерди, которая, по сути, является передненааружной связкой сустава. При сгибании сустава илиотибиальный тракт утолщается и смещается кзади, участвуя в наружной ротации и заднем смещении голени. В момент разгибания илиотибиальный тракт смещается кпереди и служит важнейшим препятствием для приведения голени и ее чрезмерной ротации. Однако с недавнего времени благодаря исследованиям биомеханической функции антеролатеральной связки коленного сустава немаловажную роль в стабилизации коленного сустава стали отводить именно ей [10].

АНТЕРОЛАТЕРАЛЬНАЯ СВЯЗКА В СТАБИЛИЗАЦИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА: ИСТОРИЯ ВОПРОСА

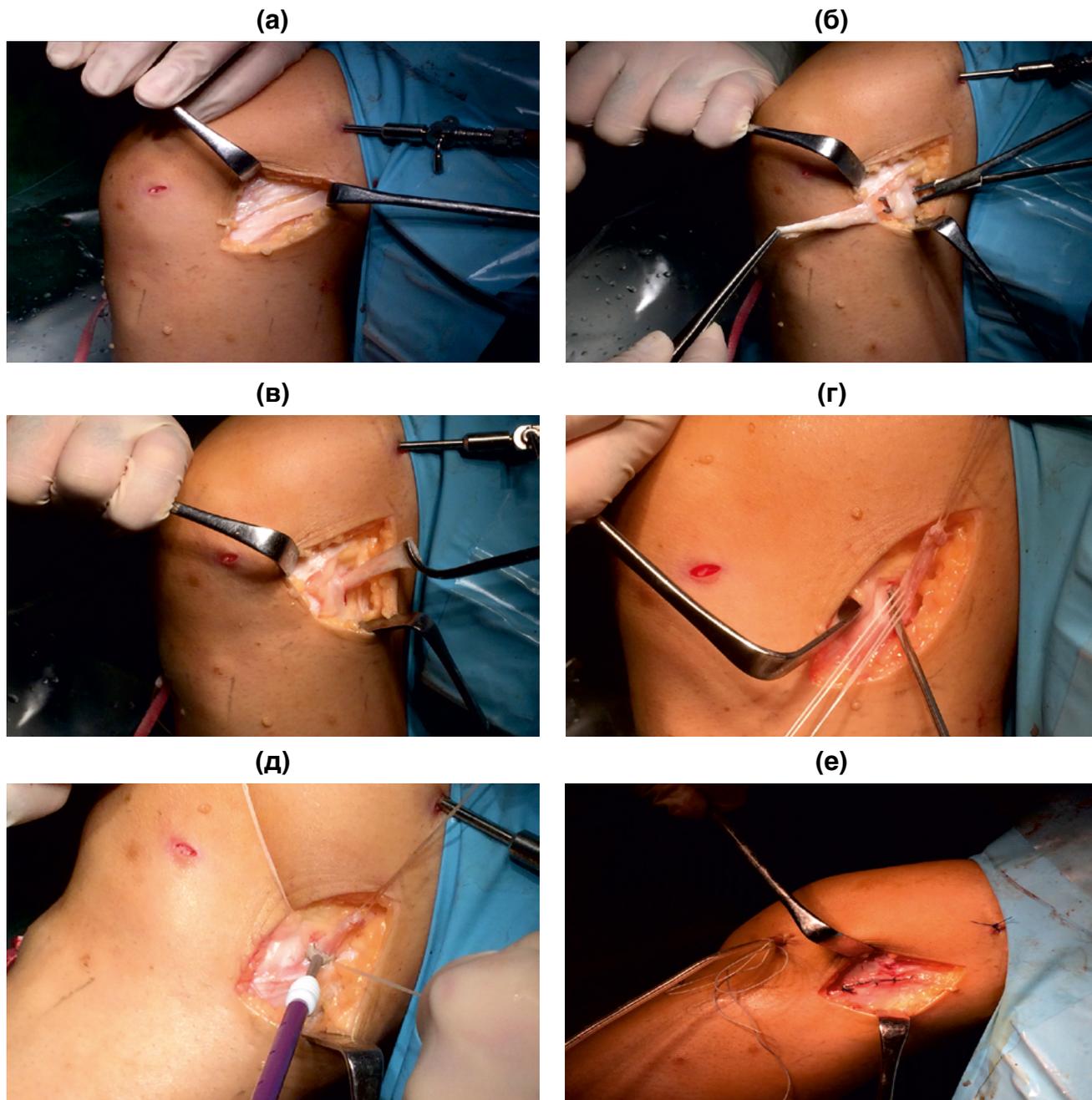
Впервые в истории антеролатеральная связка была описана в 1879 г. французским хирургом Полем Сегундом (P. Segond) [11], который назвал ее «жемчужной связкой» (pearly band). Ученый предположил, что в передней части коленного сустава человека есть мягкотканная структура, дополнительное «жемчужное, устойчивое, волокнистое образование», крепящееся к бугорку

Жерди на большеберцовой кости и к наружному надмыщелку на бедренной кости. Данное открытие подтверждалось серией рентгенограмм, на которых был запечатлен авульсивный перелом в области наружного мыщелка большеберцовой кости, клиническая картина представляла собой повреждение передней крестообразной связки. В дальнейшем данный перелом получил эпонимичное название — перелом Сегунда [11]. Однако в течение длительного времени предположение о наличии дополнительной структуры, контролирующей ротационную стабильность голени, не находило применения в практике врачей-ортопедов.

Только в 1979 г. доктор Hughston, вдохновленный работами П. Сегунда, вновь обратил внимание на корреляцию картины повреждения передней крестообразной связки и авульсивного перелома наружного мыщелка бедренной кости и возникающую при этом комплексную передневноутреннюю ротационную нестабильность коленного сустава [12]. Патогномоничность данного перелома была подтверждена и более поздними работами [13, 14].

S. Claes с соавт. [10] проведено кадаверное исследование на 41 непарном коленном материале: 22 колена были мужскими, 19 — женскими; средний возраст смерти составлял 79 лет. Критериями исключения являлись выраженные признаки остеоартроза, в т.ч. пателлофemorального, наличие выраженных остеофитов, а также данные о повреждении передней крестообразной связки в анамнезе. По результатам исследования, в 97% случаев (40 из 41) была обнаружена четкая связочная структура, находящаяся на переднебоковой поверхности коленного сустава, имеющая точки фиксации на голени и бедре. Структура данной связки визуально отличалась от структуры стенки капсулы сустава, располагающейся перед ней. Во всех случаях начало данной связки располагалось на наружном надмыщелке бедренной кости, немного кпереди от точки крепления наружной коллатеральной связки и проксимальнее и кзади от подколенного сухожилия. Далее прослеживается косо направленное продвижение связки в сторону переднебоковой поверхности большеберцовой кости; на уровне пересечения с наружным мениском имеется ее прикрепление, после чего она окончательно фиксируется в точке, находящейся на середине расстояния между головкой малоберцовой кости и бугорком Жерди, не переплетаясь при этом с волокнами илиотибиального тракта (по данным

Рис. 1. Этапы экстраартикулярного тенодеза илиотибиального тракта при пластике антеролатеральной связки



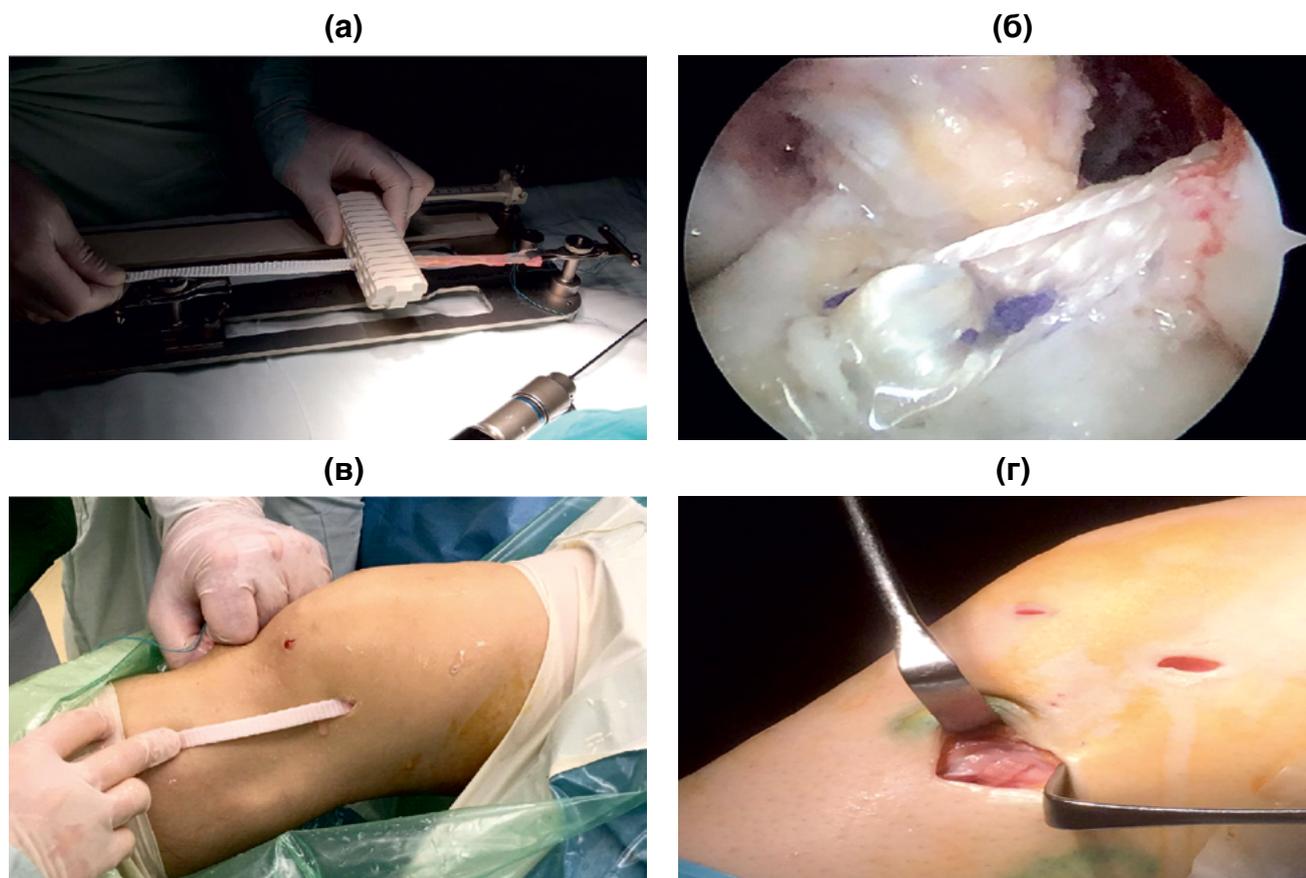
Примечание. (а) — выкраивание лоскута из средне-нижней порции илиотибиального тракта, (б) — выделение наружной коллатеральной связки перед проведением высеченного трансплантата, (в) — проведение трансплантата под наружной коллатеральной связкой, (г) — формирование канала в наружном надмыщелке бедренной кости), (д) — фиксация уложенного в канал трансплантата с помощью биодеградируемого фиксатора в области наружного надмыщелка бедренной кости, (е) — окончательный вид операционного поля.

Оперируемую нижнюю конечность фиксировали в согнутом в коленном суставе положении под углом 30°. В точке нативной фиксации антеролатеральной связки, занимающей срединное положение между бугорком Жерди и головкой малоберцовой кости, выполняли дополнительный разрез до 1,0 см с целью формирования внутрикостного

канала для фиксации трансплантата. Оставшийся свободный непрошитый конец трансплантата, состоящий только из полиэстерового аугмента, выводился подкожно в зону сформированного канала, и после предварительной проверки изометрии выполнялась окончательная фиксация его в канале* (рис. 2г).

* На описанную технику операции подан патент РФ (заявка № 83/ПМ от 29.01.2018).

Рис. 2. Этапы выполнения одномоментной пластики передней крестообразной и антеролатеральной связок коленного сустава



Примечание. (а) — вид сформированного трансплантата передней крестообразной связки из хамстринг-сухожилий со вшитым в него полиэфестеровым аугментом, (б) — артроскопический контроль проведения трансплантата в полости сустава, (в) — выведенный изнутри наружу свободный конец трансплантата, состоящий только из синтетического усилителя, для выполнения пластики антеролатеральной связки, (г) — окончательный вид операционного поля после фиксации антеролатеральной связки в точке нативного расположения.

Послеоперационная реабилитация выполнялась по стандартному протоколу для пациентов с повреждением передней крестообразной связки. Занятия видами спорта, не сопряженные с крутящими движениями в коленном суставе, разрешаются начиная с 4-го месяца с момента операции, неконтактными видами спорта — через 6 мес., контактными — через 9 мес.

При оценке послеоперационных результатов через 6 и 12 мес в обеих группах наблюдалось качественное улучшение состояния оперированных коленных суставов: 71% (10 из 14) пациентов через 6 мес отметили снижение болевых ощущений в оперированном коленном суставе при выполнении ротационно-сгибательных движений; Pivot-shift тест был отрицательным у 10 пациентов; согласно визуально-аналоговой шкале, изначальный 7-балльный уровень в послеоперационном периоде поднялся до 8,5 к 6-му месяцу наблюдений.

Через 12 мес 93% (13 из 14) пациентов указали на полное отсутствие жалоб, Pivot-shift тест был отрицателен так же у 13 из 14 пациентов; отмечалось повышение результатов с 76 ± 4 баллов дооперационном периоде до 87 ± 6 спустя 1 год с момента операции по шкале качества жизни KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).

После оценки клинических результатов прооперированной группы становятся ясными, на наш взгляд, важность восстановления стабильности коленного сустава во всех плоскостях, а также необходимость более тщательной диагностики сопутствующих повреждений экстракапсулярных структур коленного сустава, которые играют немаловажную роль в сохранении нативной биомеханики движений в коленном суставе. Одномоментное восстановление ПКС и антеролатеральной связки дает возможность при проведении стандартного реабилитационного курса лечения избежать сохранения

остаточной ротационной нестабильности в коленном суставе, что позволит пациентам быстрее вернуться к привычному образу жизни и уровню спортивной активности, а также предотвратит более раннее развитие остеоартроза поврежденного коленного сустава за счет восстановления стабильности во всех плоскостях движения.

В настоящий момент в связи с увеличением количества оперативных вмешательств по поводу несостоятельности ПКС, зачастую с неудовлетворительными результатами первичной пластики, а также с учетом более детального подхода к хирургии ПКС все большую важность приобретают методики дополнительного экстраартикулярного тенodesирования. Основные оперативные технологии были предложены более 30 лет назад, но в настоящий момент в арсенале хирургов имеется достаточное количество их доработанных модификаций, которые позволяют уменьшить вероятность повторного оперативного вмешательства, связанного с сохранением остаточной нестабильности коленного сустава после первичной пластики ПКС, решить проблему остаточной ротационной нестабильности у пациентов с сохраненным трансплантатом ПКС и с большей вероятностью сохранить целостность трансплантата ПКС при его ревизионной пластике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая анатомические особенности расположения антеролатеральной связки, было установлено, что она служит важным ограничителем внутренней ротации большеберцовой кости. Неустранение причины ротационной нестабильности коленного сустава, даже в комбинации с правильно выполненной, анатомически выверенной реконструкцией передней крестообразной связки, может служить причиной неудовлетворительных результатов после оперативного вмешательства.

Антеролатеральный тенodes — легкодоступное оперативное вмешательство, выполняемое как изолированно, так и совместно с пластикой центрального стабилизатора — ПКС, что позволяет максимально сохранить нативную биомеханику коленного сустава.

Важным моментом является отслеживание результатов у пациентов после выполнения пластики антеролатеральной связки как изолированно, так и в комбинации с пластикой передней крестообразной связки; также необходимы дальнейшие исследования биомеханических свойств данной связки для совершенствования техники ее восстановления и сохранения «анатомической точности» при ее пластике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kakarlapudi TK, Bickerstaff DR. Knee instability isolated and complex. *West J Med.* 2001; 174(4): 266–272.
2. Nicholas JA. The five one reconstruction for antero medial instability of the knee. Indications, technique, and the results in fifty-two patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1973;55(5):899–922.
3. Гиршин С.Г., Лазишвили Г.Д., Дубров В.Э. *Повреждения и заболевания мышц, сухожилий и связок (клинический опыт и обзор литературы)*. — М.: ИПК Дом книги; 2013. — С. 248–250. [Girshin SG, Lazishvili GD, Dubrov VE. *Povrezhdeniya i zabolevaniya myshts, sukhozhielij i svyazok (klinicheskij opyt i obzor literatury)*. Moscow: IPK Dom knigi; 2013. pp. 248–250. (In Russ).]
4. Капанджи А.И. *Нижняя конечность. Функциональная анатомия*. 6-е изд. Т.2. — М.: Эксмо; 2009. — 313 с. [Kapandzhi AI. *Nizhnyaya konechnost'. Funktsional'naya anatomiya*. 6th ed. Vol. 2. Moscow: Eksmo; 2009. 313 p. (In Russ).]
5. Garrett JC, Stensen RN. Meniscal transplantation in the human knee: a preliminary report. *Arthroscopy.* 1991;7(1):57–62.
6. Amis AA, Bull MJ, Lie DT. Biomechanics of rotational instability and anatomic anterior cruciate ligament reconstruction. *Oper Tech Orthop.* 2005;15(1):29–35. doi: 10.1053/j.oto.2004.10.009.
7. Slocum DB, Larson RL. Rotatory instability of the knee. Its pathogenesis and a clinical test to demonstrate its presence. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50(2):211–225. doi: 10.2106/00004623-196850020-00001.
8. Zantop T, Schumacher T, Diermann N, et al. Anterolateral rotational knee instability: role of posterolateral structures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(9):743–752. doi: 10.1007/s00402-006-0241-3.
9. Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, et al. Arthroscopic anterior ligament reconstruction: a metaanalysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts. *Am J Sports Med.* 2003;31(1):2–11. doi: 10.1177/03635465030310011501.
10. Claes S, Vereecke E, Maes M, et al. Anatomy of the anterolateral ligament of the knee. *J Anat.* 2013;223(4):321–328. doi: 10.1111/joa.12087.
11. Segond P. Recherches cliniques et experimentales sur les epanchements sanguins du genou par entorse. *Prog Med.* 1879;16:297–341 [Segond fracture].
12. Hughston JC, Andrews JR, Cross MJ, Moschi A. Classification of knee ligament instabilities. Part II. The lateral compartment. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(2):173–179. doi: 10.2106/00004623-197658020-00002.

13. Goldman AB, Pavlov H, Rubenstein D. The Segond fracture of the proximal tibia: a small avulsion that reflects major ligamentous damage. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(6):1163–1167. doi: 10.2214/ajr.151.6.1163.
14. Hess T, Rupp S, Hopf T, et al. Lateral tibial avulsion fractures and disruptions to the anterior cruciate ligament. A clinical study of their incidence and correlation. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(303):193–197. doi: 10.1097/00003086-199406000-00025.
15. Campos JC, Chung CB, Lektrakul N, et al. Pathogenesis of the Segond fracture: anatomic and MR imaging evidence of an iliotibial tract or anterior oblique band avulsion. *Radiology.* 2001;219(2):381–386. doi: 10.1148/radiology.219.2.r01ma23381.
16. Haims AH, Medvecky MJ, Pavlovich R Jr, Katz LD. MR imaging of the anatomy of and injuries to the lateral and posterolateral aspects of the knee. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(3):647–653. doi: 10.2214/ajr.180.3.1800647.
17. Vincent JP, Magnussen RA, Gezmez F, et al. The anterolateral ligament of the human knee: an anatomic and histologic study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(1):147–152. doi: 10.1007/s00167-011-1580-3.
18. Catherine S, Litchfield R, Johnson M, et al. A cadaveric study of the anterolateral ligament: re-introducing the lateral capsular ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(11):3186–3195. doi: 10.1007/s00167-014-3117-z.
19. Tancja AK, Miranda FC, Braga CA, et al. MRI features of the anterolateral ligament of the knee. *Skeletal Radiol.* 2015;44(3):403–410. doi: 10.1007/s00256-014-2052-x.
20. Helito CP, Demange MK, Bonadio MB, et al. Anatomy and histology of the knee anterolateral ligament. *Orthop J Sports Med.* 2013;1(7):2325967113513546. doi: 10.1177/2325967113513546.
21. Parsons EM, Gee AO, Spiekerman C, Cavanagh PR. The biomechanical function of the anterolateral ligament of the knee. *Am J Sports Med.* 2015;43(8):NP22. doi: 10.1177/0363546515597218.
22. Meredick RB, Vance KJ, Appleby D, Lubowitz JH. Outcome of single-bundle versus double-bundle reconstruction of the anterior cruciate ligament: a meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2008;36(7):1414–1421. doi: 10.1177/0363546508317964.
23. Slette EL, Mikula JD, Schon JM, et al. Biomechanical results of lateral extra-articular tenodesis procedures of the knee: a systematic review. *Arthroscopy.* 2016;32(12):2592–2611. doi: 10.1016/j.arthro.2016.04.028.
24. Sonnery-Cottet B, Barbosa NC, Tuteja S, et al. Minimally invasive anterolateral ligament reconstruction in the setting of anterior cruciate ligament injury. *Arthrosc Tech.* 2016;5(1):e211–215. doi: 10.1016/j.eats.2015.11.005.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Эпштейн Алёна Александровна

аспирант кафедры травматологии и ортопедии

Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

e-mail: alena.epshtein@gmail.com, **SPIN-код:** 7418-8327, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4176-7489>

Призов Алексей Петрович

канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии

Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

e-mail: aprizov@yandex.ru, **SPIN-код:** 6979-6480, **ORCID:** 0000-0003-3092-9753

Лазко Фёдор Леонидович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии

Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

e-mail: fedor_lazko@mail.ru, **SPIN-код:** 8504-7290, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Загородний Николай Васильевич

д-р. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой травматологии и ортопедии

Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», **SPIN-код:** 6889-8166

Ахпашев Александр Анатольевич

канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;

зав. кафедрой травматологии и ортопедии Академии постдипломного образования

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов

медицинской помощи и медицинских технологий России»

e-mail: akhpashev@yandex.ru, **SPIN-код:** 9965-1828

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРЕАПЛАЗМ В УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

В.П. Ковалык, Е.В. Владимирова, Т.В. Рубашева, Н.С. Сирмайс

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

В статье рассматривается клиническое значение уреоплазм в урогенитальной патологии. Уреоплазмы принадлежат к классу Mollicutes. Широко распространено асимптомное бактерионосительство, при котором у большинства индивидуумов не развивается никаких заболеваний. Ureaplasma urealyticum и Ureaplasma parvum передаются половым путем, они причастны к ряду таких заболеваний, как негонеококковый уретрит, хориоамнионит, бронхолегочные заболевания у новорожденных, в том числе ими бывают обусловлены неблагоприятные исходы беременности. U. urealyticum ассоциирована с уретритом у мужчин и выявляется при этом в высокой концентрации, что подтверждает ее этиологическую роль в заболевании. Мужчинам с U. urealyticum в высокой концентрации проводится курс лечения, хотя данные об эффективной терапии на сегодняшний день недостаточны. Женщинам с симптомами выделений проводится тестирование на бактериальный вагиноз и при положительных результатах назначается соответствующая терапия.

Ключевые слова: уреоплазмы, негонеококковый уретрит, бактериальный вагиноз, лечение.

(Для цитирования: Ковалык В.П., Владимирова Е.В., Рубашева Т.В., Сирмайс Н.С. Клиническое значение уреоплазм в урогенитальной патологии. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):81–87. doi: 10.17816/clinpract10181–87)

CLINICAL SIGNIFICANCE OF UREAPLASMAS IN UROGENITAL PATHOLOGY

V.P. Kovalyk, E.V. Vladimirova, T.V. Rubasheva, N.S. Sirmays

Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

The clinical significance of Ureaplasmas in urogenital pathology is reviewed. Ureaplasmas belong to the class Mollicutes. Asymptomatic carriage of these bacteria is common, and most individuals do not develop disease. Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum are sexually transmitted bacteria among humans implicated in a variety of disease states including but not limited to: nongonococcal urethritis, adverse pregnancy outcomes, chorioamnionitis, and bronchopulmonary dysplasia in neonates. U. urealyticum has been associated with urethritis in men and is revealed in a high concentration that confirms its etiological role in the disease. Men with a high U. urealyticum load are considered for treatment, however, the data on the therapy efficiency have been insufficient so far. In symptomatic women, bacterial vaginosis should always be tested for, and the corresponding therapy should be prescribed in case of positive results.

Keywords: Ureaplasmas, nongonococcal urethritis, bacterial vaginosis, treatment.

(For citation: Kovalyk VP, Vladimirova EV, Rubasheva TV, Sirmays NS. Clinical Significance of Ureaplasmas in Urogenital Pathology. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):87–81. doi: 10.17816/clinpract10181–87)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Уреоплазмы — условно-патогенные микроорганизмы, которые часто обнаруживаются на слизистых оболочках мочеполовых органов, верхних дыхательных путей и в ротоносоглотке, в том числе и у здоровых лиц.

Уреоплазменная инфекция — группа воспалительных и дисбиотических заболеваний, ассоциированных с уреоплазмами (*Ureaplasma species*). С 1995 г. различают 2 вида уреоплазм — *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*. Геном *U. urealyticum* несколько больше генома *U. parvum* — 0,84–0,95

против 0,75–0,78 Мб соответственно. В настоящее время установлена связь *U. urealyticum* с острым уретритом у мужчин. У женщин оба вида уреоплазм ассоциированы с бактериальным вагинозом. Различают 10 серотипов *U. urealyticum* и 4 серотипа *U. parvum*.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Впервые уреоплазмы были выделены в 1954 г. в США от темнокожего больного негонекокковым уретритом [1]. Эксперименты по самоинокуляции взвеси уреоплазм были проведены британскими учеными D. Taylor-Robinson и G. Csonka [2]. Исследователи, у которых изначально по результатам анализов не высевались клинически значимые концентрации уреоплазм и/или других патогенов, вводили себе в уретру культуру различных штаммов микроорганизмов в концентрации 5×10^4 ЦОЕ/мл. В течение недели после инокуляции оба получали симптомы дизурии, регистрировали лейкоцитарную реакцию, рост уреоплазм в культуральном исследовании и антительный ответ. Назначение тетрациклинового антибиотика приводило к разрешению симптомов. Через 2 мес контрольные исследования не выявляли уреоплазм. Антитела сохранялись в крови в течение как минимум 3 мес [2].

Также описаны эксперименты на японских заключенных, которым несколько раз последовательно вводили в уретру взвесь культуры уреоплазм, регистрировали лейкоцитарную реакцию содержимого уретры и проводили лечение антибиотиками. Высокое содержание лейкоцитов после первой инокуляции снижалось после второй и третьей, а после четвертой инокуляции у большинства испытуемых содержание лейкоцитов не превышало нормы. Таким образом, было наглядно показано, что клиническое значение имеют первые «встречи» микроорганизма с уретрой, когда развивается острое воспаление. В последующем макроорганизм адаптируется к *U. species* и не отвечает воспалительной реакцией [3].

Также интересно проследить исследования роли уреоплазм в патологии у женщин. Благодаря исследованиям известного финского гинеколога J. Raavonen в 1986 г. впервые появились сообщения об ассоциации *U. species* с цервицитом. Ученый сделал вывод, что слизисто-гнойный цервицит достоверно ассоциирован с выявлением *U. urealyticum* ($p=0,02$), а роль этого микроорганизма заслуживает дальнейшего изучения [4]. Однако в последующих его исследованиях (1988–1989 гг.)

тема уреоплазменного цервицита больше не поднималась [5, 6].

В нашей стране с начала 1980-х гг. уреоплазмы рассматривались в качестве безусловных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В руководстве «Кожные и венерические болезни» под редакцией Ю.К. Скрипкина (1995) имелась отдельная глава «Урогенитальный уреоплазмоз». Были выпущены методические указания «Лабораторная диагностика *Ureaplasma urealyticum*» (от 20.10.1983) и «Урогенитальные хламидиоз, уреоплазмоз, гарднереллез (диагностика, лечение, профилактика)» (от 17.03.1988), утвержденные МЗ СССР. Лечение с использованием антибиотиков, антимикотиков и местных процедур предлагали всем лицам с выявленными уреоплазмами. Также имелся «Обязательный статистический учет ИППП (с заполнением экстренного извещения): сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, уреоплазмоз, микоплазмоз, кандидоз и гарднереллез» № 286 от 1993 г., который был отменен только в 1999 г. [7].

В настоящее время полученные данные позволяют усомниться в безусловной роли уреоплазм в урогенитальной патологии. Их широкое носительство в различных популяциях здоровых мужчин и женщин, отсутствие ассоциации с воспалительными заболеваниями заставляет взвешенно подходить к решению вопроса о необходимости их лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ *UREAPLASMA* spp.

Уреоплазмы зачастую входят в состав нормальной микрофлоры уретры и влагалища. Частота выявления уреоплазм в мочеполовых органах составляет в среднем 40–60% у женщин и 10–30% у мужчин. При этом *U. parvum* обнаруживается значительно чаще, чем *U. urealyticum* [8]. Частота выявления уреоплазм у новорожденных может достигать 30% и выше, снижаясь до нескольких процентов к первому году жизни [9]. В последующем рост частоты колонизации уреоплазмами начинается с момента начала половой жизни (в 14–18 лет) и снижается после 45 лет.

Первое попадание *U. urealyticum* в мужскую уретру, как правило, вызывает негонекокковый уретрит — воспаление мочеиспускательного канала. Обычно это подострое или торпидно протекающее заболевание с клинической картиной слизистых или слизисто-гнойных выделений.

Недавний метаанализ и систематический обзор исследований с участием более 1500 мужчин с уретритом в 18,3% случаев показал достоверную связь заболевания с *U. urealyticum*, в то время как среди 1223 здоровых мужчин контрольной группы частота носительства составила 13,7% (отношение шансов 1,57; 95% доверительный интервал 1,05–2,35). Любопытно, что *U. parvum* в этом метаанализе достоверно чаще находили в группе здоровых мужчин. Однако имеются несколько рандомизированных контролируемых исследований, где показано, что *U. parvum* в высоких концентрациях ассоциированы с негонококковым уретритом [10–12]. Таким образом, необходимы дополнительные, более детальные исследования о роли *U. parvum* в развитии негонококкового уретрита.

Мужское бесплодие — предмет давних исследований по определению роли условно-патогенных микоплазм. Имеется метаанализ китайских ученых, где показана причинная роль *U. urealyticum* и *Mycoplasma hominis* [13]. Однако в работе не учитывалось наличие у сексуальных партнерш ИППП и бактериального вагиноза, с которыми тесно ассоциированы данные микроорганизмы, что не позволило экспертам Международного союза по борьбе с ИППП принять во внимание выводы метаанализа.

У женщин потенциальными заболеваниями, связанными с уреаплазмами, считали уретрит, вагинит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза и бесплодие, однако на сегодняшний день убедительные доказательства взаимообусловленности отсутствуют [14]. Тем не менее уреаплазмы у женщин ассоциированы с бактериальным вагинозом.

Доказана роль уреаплазм в возникновении бронхолегочных заболеваний у новорожденных (бронхит, пневмония) и послеродового хориоамнионита [15].

Таким образом, роль уреаплазм в патологии человека до конца не установлена. Продолжается изучение патогенетической связи этих микроорганизмов с широким спектром заболеваний, в частности:

- 1) с заболеваниями мочеполовых органов у мужчин (бесплодие, простатит, везикулит, эпидидимоорхит) [16];
- 2) урогенитальной патологией у женщин (воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, воспаление больших вестибулярных желез);

3) патологией новорожденных (существуют данные о том, что наличие уреаплазм приводит к низкому весу новорожденного и снижению балла по шкале Апгар);

4) патологией рожениц (преждевременные роды, преждевременный разрыв околоплодного пузыря, привычный выкидыш, замершая беременность и т.д.);

5) мочекаменной болезнью, циститом (уреаплазмы выявляли в удаленных из почек конкрементах, биоптатах мочевого пузыря, а эксперименты по инфицированию мышей приводили к появлению у них уратных камней в почках).

Уреаплазмы распространяются посредством сексуальных контактов: чем больше сексуальных партнеров в течение жизни, тем чаще колонизируются уреаплазмами влагалище или уретра. Уреаплазмы передаются новорожденным при прохождении через родовой канал, при этом происходит колонизация слизистой оболочки вульвы и влагалища у девочек и носоглотки у обоих полов.

Симптомы заболевания

Симптоматика различается в зависимости от возникшего заболевания. Уретрит может проявляться скудными выделениями и жжением в мочеиспускательном канале, учащенным мочеиспусканием. Без лечения уретрит склонен к саморазрешению, однако перенесенное заболевание увеличивает вероятность возникновения в будущем воспаления предстательной железы — простатита. Также осложнением уретрита могут быть эпидидимоорхит — воспаление яичка и его придатка, везикулит — воспаление семенного пузырька и редко куперит — воспаление бульбоуретральной железы.

Бактериальный вагиноз, как правило, сопровождается выделениями с неприятным запахом, который к тому же усиливается во время близости. Заболевание предрасполагает к акушерско-гинекологическим осложнениям — преждевременным родам, рождению ребенка с низким весом, воспалительным заболеваниям органов малого таза, бесплодию [17].

Авторы статьи разделяют взгляды мировых экспертов в области урогенитальной патологии [6, 18, 19] на отсутствие связи уреаплазм с возникновением цервицита и вагинита, однако российские клинические рекомендации по ведению таких больных призывают проводить лечение цервицита и вагинита, базируясь на этиологической роли уреаплазм, что, конечно же, является ошибкой [20].

Патогенез

Уреаплазмы — условно-патогенные микроорганизмы, т.е. их болезнетворные свойства реализуются только в условиях высокой концентрации на слизистой оболочке, иммуносупрессии и др. Уреаплазмы прикрепляются к поверхности слизистой оболочки с помощью цитoadгезиновых протеинов. Кроме уретрального эпителия, уреаплазмы способны прикрепляться к эритроцитам и сперматозоидам.

Одним из основных факторов патогенности являются ферменты фосфолипаз А и С, под влиянием которых в организме вырабатываются простагландины Е2 и F2a — факторы, запускающие сокращения гладких мышц и провоцирующие в случае беременности у женщины преждевременные роды. Воспалительная реакция сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 6, 8, 10.

Уреаплазмы обладают IgA-протеазной активностью, разрушая иммуноглобулин А — местный защитный фактор слизистой оболочки [21].

Высокая концентрация уреаплазм вызывает воспалительный процесс в мочеиспускательном канале: так, показано, что плотность патогенных бактерий $\geq 10^3$ КОЕ/мл ассоциирована с повышенным содержанием лейкоцитов в уретральном содержимом [22].

Особые факторы патогенеза реализуются при возникновении бактериального вагиноза. При этом ослабевают факторы местного иммунитета слизистой оболочки, благодаря чему такие пациентки более подвержены ИППП, в т.ч. вирусу иммунодефицита человека. Кислотность вагинального содержимого (рН в норме 3,5–4,5) снижается до нейтральной среды ($\geq 6,5$ –7), а естественный защитный барьер против болезнетворных микроорганизмов, таким образом, ослабевает.

Классификация и стадии развития заболевания

В зависимости от продолжительности болезни различают острый (до 2 мес) и хронический (более 2 мес) уретрит, при этом последний имеет рецидивирующую и персистирующую формы. Хроническим рецидивирующим уретритом считается заболевание, при котором уровень лейкоцитов в уретре нормализуется к концу лечения, а через 3 мес начинает нарастать вновь (>5 в поле зрения при $\times 1000$). При хроническом персистирующем

уретрите повышенное содержание лейкоцитов наблюдается к концу лечения и через 3 мес после терапевтических мероприятий [23].

Для оценки бактериального вагиноза в клинических случаях используют критерии Амселя (Amsel):

- вагинальный рН выше 4,5;
- наличие сливкообразных выделений из влагалища;
- появление «ключевых клеток» (десквамативные эпителиальные клетки влагалища, усеянные анаэробными бактериями);
- положительный аминный тест с 10%-ым калия гидроксидом (при добавлении реактива к капле вагинального секрета возникает характерный «рыбный» запах).

Наиболее чувствительными критериями являются вагинальный рН $>4,5$ и гомогенные молочного вида адгезивные выделения (97%), однако наличие выделений имеет низкую специфичность (26%) и положительное прогностическое значение (27%). Критерием с наивысшей специфичностью можно считать выявление «ключевых клеток» (86%). Наличие по меньшей мере трех критериев значительно увеличивает вероятность проведения точной диагностики бактериального вагиноза, что дает чувствительность и специфичность 97 и 90% соответственно [24].

Осложнения

У мужчин осложнениями уретрита являются баланопостит — воспаление головки и крайней плоти полового члена, простатит, реже эпидидимоорхит и шеечный цистит. При этом уреаплазмы не рассматриваются в качестве самостоятельного агента, вызывающего воспаление предстательной железы. Вероятно, эта цепь осложнений возникает вследствие заднего уретрита и реализуется с помощью уретропростатического рефлюкса, т.е. заброса содержимого задней уретры в ацинусы простаты и семявыносящие протоки [25].

Бактериальный вагиноз у женщин многократно увеличивает вероятность воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия и акушерско-перинатальных осложнений. Воспалительные заболевания органов малого таза, в свою очередь, могут осложняться tuboовариальным абсцессом, перитонитом и сепсисом. В отдаленные сроки возможны серьезные осложнения, имеющие социальные последствия, — хроническая тазовая боль, внематочная беременность и бесплодие.

Маловероятно, что только лишь наличие уреазы в биоценозе влагалища приведет к таким осложнениям: свой патогенный потенциал они реализуют совместно с другими микроорганизмами, приводящими к дисбиотическим изменениям, — бактериальному вагинозу [26].

Диагностика

Показанием к назначению исследований для выявления уреазы являются клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса — уретрит, воспалительные заболевания органов малого таза. Не следует проводить рутинные исследования всем пациентам, в т.ч. без признаков какого-либо заболевания.

Для выявления уреазы используются только прямые методы выявления — бактериологический и молекулярно-генетический. Определение антител IgG, IgA, IgM неинформативно. Материалом для исследования могут служить отделяемое мочеполовых органов, моча, вагинальный секрет и другой биологический материал.

Бактериологическое исследование позволяет определить концентрацию микроорганизмов, но не различает виды *U. urealyticum* и *U. parvum*. При положительном результате заключение формулируется как «получен рост *Ureaplasma urealyticum* в концентрации 10^x КОЕ/мл», что может означать наличие и *U. urealyticum*, и *U. parvum*.

Молекулярно-генетическое исследование определяет уреазы с точностью до вида. При этом более современное количественное исследование — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (real-time PCR) — определяет концентрацию микроорганизмов в формате «геном-эквивалент на миллилитр», что на один логарифм больше, чем традиционные КОЕ/мл [27].

Существуют коммерческие панели исследования на основе количественных молекулярно-генетических методов (Флороценоз, Инбиофлор, Фемофлор), с помощью которых определяют диагноз бактериального вагиноза [28].

Лечение

Лечение показано только в тех случаях, когда в результате обследования выявлена очевидная связь уреазы с воспалительным процессом. В случае здорового *Ureaplasma*-носительства лечение не показано. Порочной является практика назначения терапии всем лицам, у которых выявлены уреазы.

Лечение показано донорам спермы, а также при бесплодии, когда не выявлено других причин.

Недавние бактериологические исследования подтвердили высокую активность в отношении уреазы доксицилина, джозамицина и ряда других антимикробных препаратов [20].

Лечение уретрита, ассоциированного с уреазой, и бактериального вагиноза проводят согласно рекомендациям Российского общества дерматовенерологов [29, 30].

Важно заметить, что целью лечения является купирование симптомов уретрита, бактериального вагиноза, воспалительных заболеваний органов малого таза, при этом полной эрадикации микроорганизмов не требуется. В большинстве случаев нет необходимости в лечении сексуального партнера.

Прогноз и профилактика

Ограничение числа сексуальных партнеров, применение барьерных методов контрацепции уменьшают колонизацию уреазой. В тех случаях, когда уже имеется носительство *Ureaplasma*, профилактическое обследование и консультация у профильных специалистов необходимы перед планированием беременности, предстоящими оперативными вмешательствами на мочеполовых органах, донорством спермы [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современный взгляд на бактерии *Ureaplasma* spp. состоит в том, что это условно-патогенные микроорганизмы, которые при высокой концентрации и в ассоциации с другими представителями микрофлоры способны реализовать свой болезнетворный потенциал. Основными заболеваниями, ассоциированными с уреазой, являются негенококковый уретрит у мужчин и бактериальный вагиноз у женщин, надлежащая верификация которых и является основанием для проведения антибиотикотерапии согласно клиническим рекомендациям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shepard MC. The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis. *Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis.* 1954;38(2):113–124.
2. Taylor-Robinson D, Csonka GW, Prentice MJ. Human intra-urethral inoculation of ureaplasmas. *Q J Med.* 1977;46(183):309–326.

3. Kawamura N. Experimental studies on genitourinary tract infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Sex Transm Dis*. 1991;371:21–24.
4. Paavonen J, Critchlow CW, DeRouen T, et al. Etiology of cervical inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(3):556–564. doi: 10.1016/0002-9378(86)90601-0.
5. Paavonen J, Stevens CE, Wølner-Hanssen P, et al. Colposcopic manifestations of cervical and vaginal infections. *Obstet Gynecol Surv*. 1988;43(7):373–381. doi: 10.1097/00006254-198807000-00001.
6. Paavonen J, Roberts PL, Stevens CE, et al. Randomized treatment of mucopurulent cervicitis with doxycycline or amoxicillin. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):128–135. doi: 10.1016/0002-9378(89)90249-4.
7. Хрянин А.А., Решетников О.В. Роль микоплазменной инфекции (*M. hominis* и *U. urealyticum*) в воспалительных заболеваниях мочеполовой системы — дискуссия продолжается // *Урология*. — 2017. — №3. — С. 112–119. [Khryanin AA, Reshetnikov OV. The role of mycoplasma infection (*M. hominis* and *U. urealyticum*) in inflammatory diseases of the genitourinary system — the debate continues. *Urologiia*. 2017;(3): 112–119. (In Russ).] doi: 10.18565/urol.2017.3.112-119.
8. Leli C, Mencacci A, Latino MA, et al. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(2):220–225. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.004.
9. Wagner BD, Sontag MK, Harris JK, et al. Airway microbial community turnover differs by BPD severity in ventilated preterm infants. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170120. doi: 10.1371/journal.pone.0170120.
10. Cox C, McKenna JP, Watt AP, Coyle PV. *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium* are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary medicine setting. *Int J STD AIDS*. 2016;27(10):861–867. doi: 10.1177/0956462415597620.
11. Strauss M, Colodner R, Sagas D, et al. Detection of *Ureaplasma* species by a semi-quantitative PCR test in urine samples: Can it predict clinical significance? *Isr Med Assoc J*. 2018;20(1):9–13.
12. Deguchi T, Shimada Y, Horie K, et al. Bacterial loads of *Ureaplasma parvum* contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. *Int J STD AIDS*. 2015;26(14):1035–1039. doi: 10.1177/0956462414565796.
13. Huang C, Zhu HL, Xu KR, et al. *Mycoplasma* and *ureaplasma* infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2015;3(5):809–816. doi: 10.1111/andr.12078.
14. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. *Res Microbiol*. 2017;168(9–10):875–881. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.009.
15. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasmas* and *ureaplasmas* as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):757–789. doi: 10.1128/CMR.18.4.757-789.2005.
16. Zhou YH, Ma HX, Shi XX, Liu Y. *Ureaplasma* spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(6):778–783. doi: 10.1016/j.jmii.2016.09.004.
17. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):793–809. doi: 10.1016/j.idc.2013.08.004.
18. Marrazzo JM, Martin DH. Relationships between sexually transmitted infectious agents and cervicovaginal inflammation: 3 possibilities. STI, sexually transmitted infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S102–S110.
19. Donders GG, Ruban K, Bellen G, et al. *Mycoplasma/Ureaplasma* infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perinat Med*. 2017;45(5):505–515. doi: 10.1515/jpm-2016-0111.
20. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* [интернет]. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Российское общество акушеров-гинекологов; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh urogenital'nyimi zabolevaniyami, vyzvannyimi *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* [Internet]. Moscow: Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2015. (In Russ).] Доступно по: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/urogenital'nye_zabolevaniya,_vyzvannyye_ureaplasma,_m.hominis.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
21. Kokkayil P, Dhawan B. *Ureaplasma*: current perspectives. *Indian J Med Microbiol. Indian J Med Microbiol*. 2015;33(2):205–214. doi: 10.4103/0255-0857.154850.

22. Deguchi T, Shimada Y, Horie K, et al. Bacterial loads of *Ureaplasma parvum* contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. *Int J STD AIDS*. 2015;26(14):1035–1039. doi: 10.1177/0956462414565796.
23. Wong ES, Hooton TM, Hill CC, et al. Clinical and microbiological features of persistent or recurrent nongonococcal urethritis in men. *J Infect Dis*. 1988;158(5):1098–1101.
24. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
25. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol*. 1982;54(6):729–731.
26. Hernandez-Marin I, Aragon-Lopez CI, Aldama-Gonzalez PL, Jiménez-Huerta J. [Prevalence of infections (Chlamydia, *Ureaplasma* and *Mycoplasma*) in patients with altered tuboperitoneal factor. (Article in Spanish)]. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(1):14–18.
27. Lobao TN, Campos GB1, Selis NN, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *U. parvum* in sexually active women attending public health clinics in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2017;145(11):2341–2351. doi: 10.1017/S0950268817001145.
28. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age — sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS One*. 2013;8(4):e60670. doi: 10.1371/journal.pone.0060670.
29. Kasprzykowska U, Sobieszcańska B, Duda-Madej A, et al. A twelve-year retrospective analysis of prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in the province of Lower Silesia in Poland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:44–49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.11.010.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом [Internet]. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российское общество акушеров-гинекологов; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh bakterial'nym vaginozom [Internet]. Moscow: Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2015. (In Russ.)] Доступно по: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/bakterial'nyj_vaginoz.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
31. Olatunbosun OA, Chizen DR, Pierson RA. Screening of potential semen donors for sexual transmitted diseases. *West Afr J Med*. 1998;17(1):19–24.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Владими́рова Елена Влади́мировна

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

e-mail: wellena@list.ru, **SPIN-код:** 6569-8007, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>

Ковальк Владимир Павлович

канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

адрес: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91,

e-mail: kovalyk@mail.ru, **SPIN-код:** 6037-2898, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0453-2771>

Рубашева Татьяна Влади́мировна

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

e-mail: rubashevatanaya@gmail.com, **SPIN-код:** 5133-6566, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5816-5567>

Сирма́йс Наталья Серге́евна

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

e-mail: natsirmais@yandex.ru, **SPIN-код:** 1749-3376, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0162-132X>

ЛИЦО АРЛЕКИНА — РЕДКАЯ ФОРМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИСЕКЦИИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В.В. Белопасов¹, М.В. Губанова², А.В. Белопасова², Л.А. Калашникова², Л.А. Добрынина²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

При всестороннем обследовании и динамическом наблюдении у больной с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани и диссекцией внутренних сонных артерий был выявлен симптомокомплекс, характерный для синдрома Арлекина. Описание этой формы патологии дается впервые в отечественной литературе. В кратком обзоре представлены диагностические критерии и механизмы развития редкой вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, диссекция каротидной артерии, вегетативная нервная система, синдром Арлекина.

(Для цитирования: Белопасов В.В., Губанова М.В., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Лицо Арлекина — редкая форма вегетативной дисфункции при диссекции внутренней сонной артерии. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):88–93. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10188-93>)

HARLEQUIN'S FACE — A RARE FORM OF AUTONOMIC DYSFUNCTION DURING DISSECTION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY

V.V. Belopasov¹, M.V. Gubanova², A.V. Belopasova², L.A. Kalashnikova², L.A. Dobrynina²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Research Center for Neurology, Moscow, Russian Federation

A comprehensive examination and dynamic observation of a patient with clinical manifestations of connective tissue dysplasia and dissection of the internal carotid arteries revealed a symptom complex characteristic of Harlequin syndrome. The description of this form of pathology is given for the first time in the national literature. A brief review presents the diagnostic criteria and mechanisms for the development of this rare autonomic dysfunction.

Keywords: connective tissue dysplasia, carotid artery dissection, autonomic nervous system, Harlequin syndrome.

(For citation: Belopasov VV, Gubanova MV, Belopasova AV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Harlequin's Face — A Rare Form of Autonomic Dysfunction During Dissection of the Internal Carotid Artery. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):88–93. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10188-93>)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что вегетативные нарушения являются неотъемлемой составляющей любого заболевания, их диагностике неврологи и тем более врачи других специальностей уделяют недостаточно внимания, особенно если они не требуют активной терапии или неотложной помощи. Даже в случаях, когда симптомы вегетативной дисфункции видны невооруженным глазом (миоз/мидриаз; птоз/расширение глазной щели; энтофтальм/экзофтальм; гипергидроз/ангидроз; побледнение/гиперемия кожных покровов; гипертрихоз/алопеция; атрофия/гипертрофия мышц и т.п.), установить связь их развития

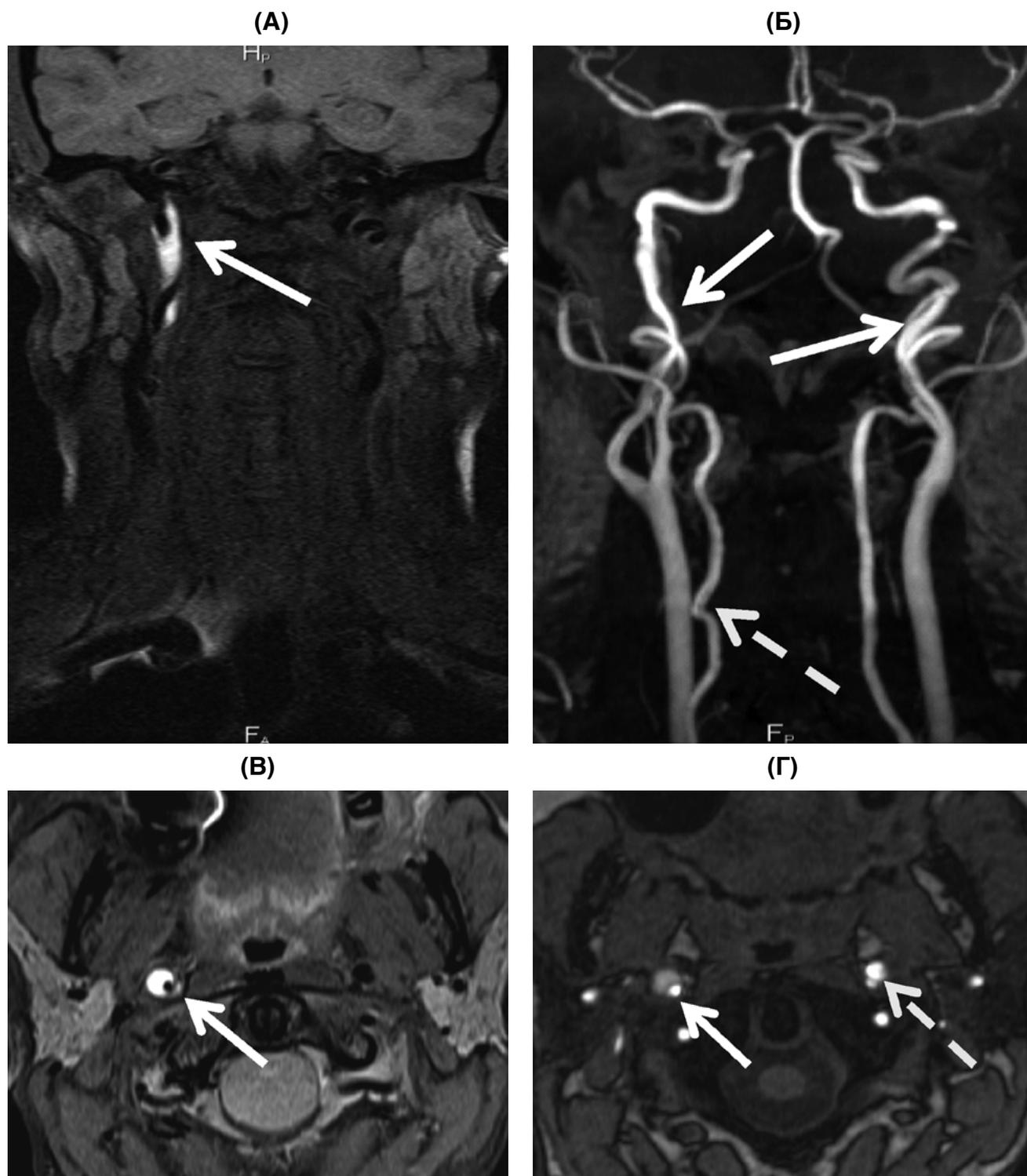
с определенной локализацией патологического процесса сложно и не всегда удается. Возникающие трудности в постановке клинического диагноза связаны с тем, что реализация любых этиологических факторов возможна на каждом из уровней — центральном (интракраниальном) и периферическом (экстракраниальном).

Примером может служить следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 43 года, обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» с жалобами на интенсивную головную боль, опущение правого века.

Рис. 1. МРТ артерий шеи, T1ВИ Fat-Sat без контрастного усиления и 3D-TOF MPA больной Л., 45 лет, с диссекцией правой ВСА



Примечание. **А, В:** T1ВИ Fat-Sat, коронарная (А) и аксиальная (В) проекции. В стенке правой ВСА зона повышенной интенсивности МР-сигнала полукруглой формы на аксиальных изображениях (стрелки), протяженностью около 5 см — интрамуральная гематома. **Б** — 3D-TOF MPA, 3D-реконструкция, неравномерное сужение экстракраниального отдела правой ВСА. Формирование двойного просвета в левой ВСА протяженностью около 2 см, извитость левой ВСА перед входом в полость черепа (стрелка), непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (пунктирная стрелка). **Г** — 3D-TOF MPA, «исходные» данные, в стенке правой ВСА интрамуральная гематома полукруглой формы (стрелка), наружный диаметр артерии увеличен, просвет артерии сужен, формирование двойного просвета в левой ВСА (пунктирная стрелка).

Из анамнеза известно, что женщина всегда считала себя практически здоровой, но отмечала склонность к артериальной гипотонии. С 20 до 40 лет периодически беспокоили умеренные двусторонние пульсирующие головные боли в висках или затылке, нечастые эпизоды носовых кровотечений, имелась склонность к запорам. В конце октября 2016 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). Утром 3 ноября занималась в спортивном зале: физические упражнения включали неоднократные круговые движения головой, никаких болевых ощущений при этом не испытывала. В первую половину дня при повороте головы вправо неожиданно возникла сильная боль под углом нижней челюсти справа, которую купировала нимесулидом (100 мг). 04.11.2016 чувствовала себя хорошо. После дневного сна на левом боку появилась боль по боковой поверхности шеи справа, опустилось правое веко, сузился правый зрачок. 05.11.2016 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, очаговых изменений не выявлено. 07.11.2016 ощутила боль в левой лобно-глазничной области, пульсацию за ухом и в затылке слева. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты приносили кратковременный обезболивающий эффект. 10.11.2018 госпитализирована в ФГБНУ «Научный центр неврологии» для обследования и лечения.

При КТ-ангиографии обнаружены пролонгированный стеноз правой внутренней сонной артерии (ВСА), выраженная извитость левой ВСА. При физикальном обследовании обращали внимание признаки дисплазии соединительной ткани: поперечное плоскостопие, широкие послеоперационные атрофические рубцы на коже передней брюшной стенки (после аппендэктомии) и руках (после бытовых порезов), варикозное расширение поверхностных вен ног. В общем клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не отмечено.

В неврологическом статусе: синдром Горнера справа, гиперестезия кожи волосистой части головы справа, в остальном — без особенностей. При МРТ артерий шеи с использованием 3D-TOF МРА (магнитно-резонансная ангиография) и T1ВИ Fat Sat (T1-взвешенные изображения с подавлением сигнала жира): в стенке проксимального отдела правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья, на протяжении около 5 см определялась зона повышенной интенсивности МР-сигнала на T1ВИ Fat-Sat — интрамуральная гематома в форме полулуния в аксиальной проекции (наружный диаметр артерии около 7–9 мм, внутренний просвет — 2–3 мм). Правая ВСА извита,

в левой выявлены извитость, неравномерность ее диаметра перед входом в полость черепа, формирование двойного просвета протяженностью около 2 см на этом же уровне. Дополнительно обнаружена непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (рис. 1). Таким образом, согласно данным МРА, у больной имелись признаки сосудистой дисплазии — извитость магистральных артерий шеи и локальный двойной просвет в стенке левой ВСА, причиной которого, скорее всего, являлась ранее развившаяся и асимптомно протекавшая диссекция левой ВСА.

Развитие изолированного цервико-цефалгического синдрома и синдрома Горнера у больной молодого возраста после физических упражнений, сопряженных с движениями в шее, наличие предшествовавшей ОРВИ, данные нейровизуализации (интрамуральная гематома в стенке проксимального отдела правой ВСА) стали основанием для диагностики диссекции обеих внутренних сонных артерий. При сборе анамнеза и оценке соматического статуса были выявлены ассоциирующиеся с диссекцией признаки дисплазии соединительной ткани: 4 больших (основные — периодическая головная боль в анамнезе, артериальная гипотония, склонность к кровоизлияниям, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы) и 2 малых (носовые кровотечения и склонность к запорам), что косвенно свидетельствовало о связи диссекции с дисплазией сосудистой стенки [1, 2].

Диагноз: Диссекция правой внутренней и левой сонной артерии на экстракраниальном уровне от 03.11.2016. Извитость и двойной просвет левой внутренней сонной артерии, на прекраниальном уровне. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Спустя некоторое время после госпитализации больная стала обращать внимание на возникновение у нее асимметричной вазомоторной реакции на коже лица при физической нагрузке и психоэмоциональном стрессе. При подробном неврологическом осмотре был выявлен комплекс вегетативных проявлений, характерный для синдрома Арлекина: вегетативная арефлексия на стороне диссекции ВСА вследствие нарушения симпатической иннервации, избыточная реакция сосудов кожи лица в виде гемифациальной гиперемии — на противоположной стороне (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вегетативная иннервация тканей, сосудов лица, глазниц, глазного яблока, зрачков, уха, потовых

и слюнных желез осуществляется благодаря функционированию нейронов, синаптического аппарата, волокон и сплетений симпатической и парасимпатической нервной системы. Генерация вегетативных импульсов симпатической нервной системы на сегментарном уровне (C8–Th3) начинается из цилиоспинального центра Будге–Валлера, образованного нейронами боковых рогов спинного мозга. Пройдя через передние корешки, серые соединительные ветви пограничного симпатического ствола (*truncus sympathicus*), вегетативные волокна достигают шейных ганглиев (*ganglion cervicale superius*, *ganglion cervicale inferius* или *ganglion stellatum*), вступая в контакт со II нейронами, от которых отростки разветвляются в трех направлениях: к магистральным артериям шеи (сонной и позвоночной), образуя периаартериальные сплетения; к цилиарному узлу, цилиарному нерву, содержащим двигательные волокна для цилиарной мышцы и симпатические — для мышцы Мюллера; к VII и V черепным нервам, вегетативные волокна и ганглии которых принимают участие в иннервации желез, сосудов, поверхностных и глубоких тканей лица, носа, полости рта, уха. Парасимпатическое влияние обеспечивается нейронами добавочного ядра Якубовича–Эдингера–Вестфалья мезенцефального отдела ствола мозга, вегетативными ганглиями лица, клетками периаартериальных сплетений. Связующим звеном между парасимпатической и симпатической нервной системой (пограничной цепочкой ганглиев) являются анастомозы с блуждающим нервом. В центральной (надсегментарной) регуляции обеих систем задействованы ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамус и кора головного мозга.

Поражение сегментарных центров, афферентного и эфферентного звена периферических отделов симпатической нервной системы сопровождается развитием четко очерченных клинических синдромов. Одни из них (передний симпатический синдром Горнера, периаартериальный синдром Толоса–Ханта, задний шейный симпатический синдром Барре–Льеу) достаточно легко узнаваемы, другие (синдром Пурфюр де Пти, каротидно-темпоральный синдром Экбома, эритропрозоалгия Бинга–Хортон, окулосимпатический синдром Редера, синдром цилиарного узла Хагемана–Почтмана, синдром нижнешейного звездчатого узла, синдром «красного уха», лицо Арлекина), не соответствующие распространенным формам патологии, диагностируются редко.

Отсутствие вегетативных реакций на одной стороне и развитие гиперемии, гипергидроза лица,

Рис. 2. Лицо Арлекина



головы, шеи или верхней части туловища на другой половине с наличием или отсутствием триады Горнера — типичные признаки синдрома лица Арлекина (Harlequin Sign, Harlequin syndrome). Термин предложен в 1988 г. J. Lance с соавт. [3], первыми описавшими эту форму патологии. На сегодняшний день опубликовано 116 работ, посвященных описанию данной патологии. Наше сообщение является первым в России. Проявления вегетативной дисфункции, характерные для данного синдрома, могут возникать в любом возрасте независимо от пола — у новорожденных, детей, подростков, взрослых, обычно внезапно, в покое, но чаще при физической нагрузке, еде, повышении температуры, эмоциональных реакциях [4, 5]. Тщательная оценка анамнестических данных, результатов комплексного обследования позволяет уточнить генез пароксизмов. У одних больных имеются структурные повреждения (автономные/вегетативные краниальные невро- и ганглиопатии, герпетические ганглиониты, синдром Гийена–Барре, рассеянный склероз, удаление параселлярной опухоли, инфаркт ствола мозга, сирингомиелия, диссекция или стеноз внутренней сонной артерии на шейном уровне, катетеризация внутренней яремной вены, травма, оперативные вмешательства на шее, дискэктомия передним доступом, торсионная окклюзия передней корешковой артерии, инсульт, опухоли нижнешейных сегментов спинного мозга, звездчатого узла, верхушки легкого, средостения, паравертебральной области, метастазы, сдавление симпатического ганглия опухолью, прилежащей артерией), у других они отсутствуют (при приступах мигрени, пучковой цефалгии, затылочной эпилепсии, имплантации интратекальной помпы, после интракостальной, паравертебральной, эпидуральной, экстрадураль-

ной анальгезии, экстраплевральной инфузии анестетика, блокады нижнего альвеолярного нерва) [4–9]. Результаты оценки фармакологических проб (с избирательным выключением адренергических рецепторов) свидетельствуют о гемифациальной симпатической денервации — временном или стойком нарушении транссинаптического проведения на уровне цилиоспинального центра Будге–Валлера, преганглионарных, постганглионарных симпатических (сегменты С8–Тh2-3) или, реже, парасимпатических нейронов и волокон цилиарного ганглия (рис. 3) [10].

Описано несколько подтипов синдрома:

- 1) классический вариант;
- 2) в сочетании с синдромом Горнера;
- 3) в сочетании с синдромом миотонического зрачка Эйди (Holmes-Adie's syndrome, Adie's tonic pupil);
- 4) в сочетании с синдромом Росса (Ross syndrome/segmental anhidrosis, hyporeflexia, tonic pupils);
- 5) гемиангидроз лица, верхней половины туловища без гиперемии кожных покровов [10–12].

Причину их развития установить не всегда удается, отрицательные результаты обследования дают основание классифицировать такой случай, как идиопатический [11, 13]. Врожденные формы крайне редки [14].

Необходимость в лекарственной терапии и оперативном лечении возникает при установленной этиологии заболевания. В течение времени у большинства больных клинические проявления регрессируют. При стойкости симптомов, нарушении качества жизни из-за смущения вследствие

фиксации на них внимания окружающих рекомендуется симпатэктомия на ипсилатеральной стороне или ботулинотерапия [7, 9, 10].

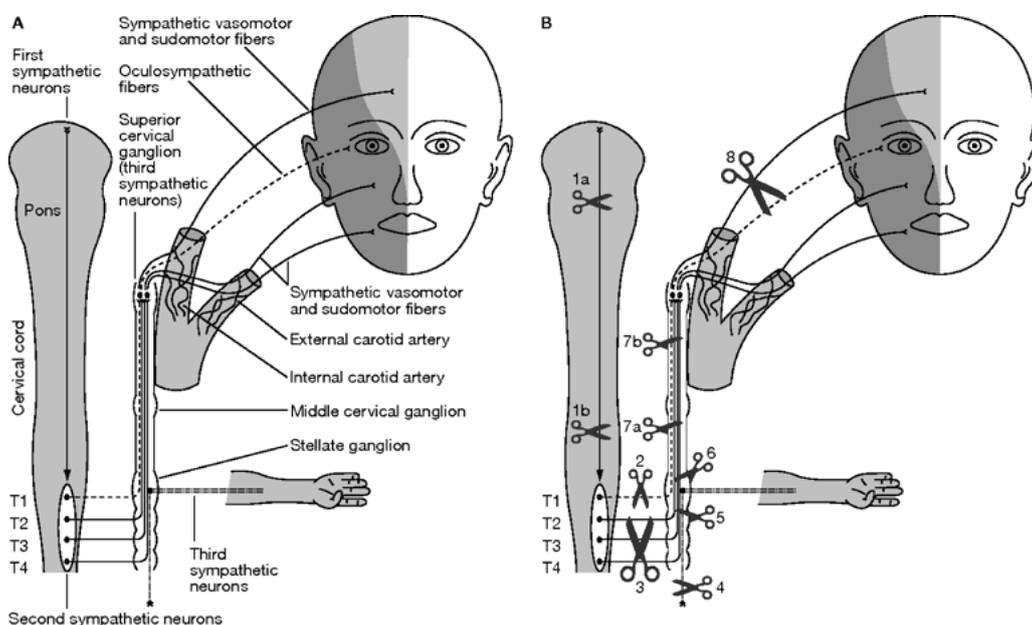
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Умение распознавать клинические проявления и причины раритетных форм вегетативной дисфункции имеет важное значение для повышения эффективности лечения больных с данной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губанова, М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., и соавт. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2017. — Т.11. — №4. — С. 19–28. [Gubanov MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, et al. Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii*. 2017;11(4):19–28. (In Russ).]
2. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Корепина О.С., и соавт. Анамнестическая головная боль у больных с диссекцией магистральных артерий головы: клинические особенности и механизмы развития // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т.118. — №7. — С. 4–11. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Korepina OS, et al. Anamnestic headache in patients with cervical artery dissection: clinical characteristics and pathogenetic mechanisms. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(7):4–11. (In Russ).]

Рис. 3. Вегетативная иннервация лица: в норме, при денервации [7]



3. Lance JW, Drummond PD, Gandevia SC, Morris JG. Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(5):635–642.
4. Rousseaux M, Hurtevent JF, Benaim C, Cassim F. Late contralateral hyperhidrosis in lateral medullary infarcts. *Stroke*. 1996;27:991–995.
5. Burlacu CL, Buggy DJ. Coexisting harlequin and Horner syndromes after high thoracic paravertebral anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;95(6):822–824. doi: 10.1093/bja/aei258.
6. Zinboonyahgon N, Srinivasan S, Narang S. Harlequin syndrome following implantation of intrathecal pumps: a case series. *Neuromodulation*. 2015;18(8):772–775. doi: 10.1111/ner.12343.
7. Wasner G, Maag R, Ludwig J, et al. Harlequin syndrome — one face of many etiologies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2005;1(1):54–59. doi: 10.1038/ncpneuro0040.
8. Lee DH, Seong JY, Yoon TM, et al. Harlequin syndrome and Horner syndrome after neck schwannoma excision in a pediatric patient: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8548. doi: 10.1097/MD.00000000000008548.
9. Hans-Bittner NR, Bittner GC, Hans Filho G. Do you know this syndrome? Harlequin syndrome. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):585–586. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187549.
10. Lefevre A, Schnepfer G. Development of Harlequin Syndrome following placement of thoracic epidural anesthesia in a pediatric patient undergoing. *Clin Case Rep*. 2017;5(9):1523–1525. doi: 10.1002/ccr3.1097.
11. Yu Phuan CZ, Tey HL. Unilateral facial and upper truncal anhidrosis and absence of physiological flushing: a case of idiopathic harlequin syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(6):740. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_767_16.
12. Caparros-Lefebvre D, Hache JC, Hurtevent JF, et al. Unilateral loss of facial flushing and sweating with contralateral anhidrosis: harlequin syndrome or Adie's syndrome? *Clin Auton Res*. 1993;3(4):239–241.
13. Algahtani H, Shirah B, Algahtani R, Alkahtani A. Idiopathic Harlequin syndrome manifesting during exercise: a case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2017;2017:5342593. doi: 10.1155/2017/5342593.
14. Vidal Esteban A, Natera-de Benito D, Martinez Sanchez D, et al. Congenital harlequin syndrome as an isolated phenomenon: a case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(3):426–430. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.02.004.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белопасов Владимир Викторович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии
с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: belopasov@yandex.ru, **SPIN-код:** 6089-1321, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Губанова Мария Владимировна

врач-невролог 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

тел.: +7 (495) 490-24-17, **e-mail:** gubanova@neurology.ru,

SPIN-код: 9341-4397, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Белопасова Анастасия Владимировна

канд. мед. наук, научный сотрудник 3-го неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

адрес: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80,

e-mail: belopasova@neurology.ru, **SPIN-код:** 3149-3053, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Калашникова Людмила Андреевна

д-р мед. наук, профессор, неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

e-mail: kalashnikova@neurology.ru, **SPIN-код:** 4424-3678, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Добрынина Лариса Анатольевна

д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

e-mail: dobrynina@neurology.ru, **SPIN-код:** 2824-8750, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНОЙ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ, ПЛАНИРУЮЩЕЙ ДЕТОРОЖДЕНИЕ

В.Г. Митьковский^{1, 2}, Н.Ю. Пономарёва¹, В.В. Макарова¹, В.С. Милагина¹,
Е.Н. Ямпольская¹, А.В. Кочетков^{1, 2}

¹ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России (Клиника «Голубое»), пос. Голубое, Московская обл., Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

Приведен клинический пример генетической диагностики причины спинальной мышечной атрофии у пациентки, планирующей деторождение. Выявленная мутация позволила уточнить этиологию и патогенез развития нервно-мышечных нарушений, определить прогноз наследования и пренатальной диагностики, оценить возможности адекватного лечения.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, молекулярная диагностика, наследование мутации, патогенетическое лечение, абилитация.

(Для цитирования: Митьковский В.Г., Пономарёва Н.Ю., Макарова В.В., Милагина В.С., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В. Клинико-генетическое обследование и прогноз у больной со спинальной мышечной атрофией, планирующей деторождение. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10194-100>)

CLINICAL AND GENETIC INSPECTION AND THE FORECAST AT THE PATIENT WITH THE SPINAL MUSCULAR ATROPHY PLANNING BIRTH

V.G. Mitkovsky^{1, 2}, N.Y. Ponomareva¹, V.V. Makarova¹, V.S. Milagina¹,
E.N. Yampol'skaya¹, A.V. Kochetkov^{1, 2}

¹ Central Clinical Hospital of Rehabilitation Federal Medical Biological Agency of Russia, Goluboe Village, Moscow Region, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education under the FSBU «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

The resulted clinical example of genetic diagnostics of the causes of spinal muscular atrophy in a patient planning fertility. The revealed mutation made it possible to clarify the etiology and pathogenesis of the development of neuromuscular disorders, determine the prognosis of inheritance and prenatal diagnosis, and evaluate the possibilities of adequate treatment.

Keywords: spinal muscular atrophy, molecular diagnostics, inheritance of a mutation, treatment appropriate to pathogenesis, habilitation.

(For citation: Mitkovsky VG., Ponomareva NY, Makarova VV, Milagina VS, Yampol'skaya EN, Kochetkov AV. Clinical and Genetic Inspection and the Forecast at the Patient with the Spinal Muscular Atrophy Planning Birth. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10194-100>)

АКТУАЛЬНОСТЬ

В клинической практике все доступней становится молекулярно-генетическая идентификация редких (орфанных) заболеваний для раннего уточнения

диагноза, прогноза и выбора адекватного лечения и наиболее эффективных программ абилитации, что требует от врачей современных представлений о природе наследственно обусловленной патологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

Общая характеристика

Согласно определению Федеральных клинических рекомендаций 2013 г., спинальная мышечная атрофия (СМА) — «группа клинически и генетически гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга».

Дифференциальный диагноз спинальной амиотрофии проводится с заболеваниями, которые проявляются симптомокомплексом «вялого ребенка» — врожденными мышечными дистрофиями, структурными миопатиями, митохондриальными миопатиями [1–4]. Среди наследственных нервно-мышечных заболеваний наиболее часто встречается именно клиническая симптоматика СМА; популяционная статистика составляет от 1:6000 до 1:10 000 новорожденных [1].

В зависимости от этиологии дебют заболевания варьирует от рождения до взрослого возраста, течение нейроатрофического процесса прогрессирующее, чаще всего с фатальным исходом [1–3]. При ранних формах СМА большинство больных (до 90%) не доживали до года. При более благоприятных типах СМА (с дебютом после 18 мес.) пациенты при адекватном лечении и уходе доживают до взрослого возраста [4–6]. Были также отмечены немногочисленные случаи вынашивания беременности и родов у пациенток с поздним дебютом СМА [7, 8].

Понятие СМА объединяет различные формы генетически обусловленного периферического пареза и мышечной атрофии вследствие дегенерации мотонейронов спинного мозга и/или ствола головного мозга [1, 2]. Патоморфология поражения периферической нервной системы и мышц затрагивает тела мотонейронов, аксонов и холинэргических синапсов, сопровождается атрофией передних корешков спинномозговых нервов, апоптозом альфа-мотонейронов [3].

Генетическая причина развития спинальной мышечной атрофии

В основе клинического полиморфизма СМА лежит значительная генетическая гетерогенность [1, 2, 7]. Это требует понимания причин возникновения и развития болезни на молекулярном уровне для дифференциальной диагностики, адекватного выбора как метода генетического исследования, даже при установленном клиническом диагнозе, так и выбора тактики оптимального лечения и реабилитации [1, 2, 5, 9].

Наиболее распространенной генетической причиной развития СМА — аутосомно-рецессивной мутацией на длинном q-плече 5-й хромосомы (5qСМА) — обусловлено 95% всех зарегистрированных случаев заболевания. Другие 5% составляет обширная группа (до 30 форм) с клиническими проявлениями СМА, при которых мутации локализованы на других хромосомах, связаны с другими генными дефектами, т.е. с разными типами наследования (аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным, X-сцепленным), разными витальными и репродуктивными прогнозами [2, 5, 7]. Наследственные заболевания, обусловленные идентифицированными генными мутациями, представлены в общедоступной электронной базе данных генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Это онлайн-каталог генов человека и генетических нарушений [4], где аккумулирована актуальная информация о гено-фенотипических взаимосвязях с клиническим синопсисом, ссылками на клинические ресурсы. Именно поэтому лабораторное молекулярно-генетическое выявление мутации как причины СМА становится необходимым этапом в диагностике как для клинического ведения самого пациента, так и с целью обоснования рекомендаций по планированию деторождения, пренатальной диагностике и т.д.

Согласно данным исследования «Беременность и роды у женщин со спинальной мышечной атрофией», только 30% пациенток, знающих о наличии у них СМА, отказались от деторождения [8]. И несмотря на то, что 74% пациенток отметили нарастание клинических проявлений СМА в виде мышечной слабости во время беременности, а 42% — сохранение этого статуса и после родов кесаревым сечением, тем не менее 91% женщин не жалеют о своем выборе и были готовы в случае последующей беременности принять такое же решение.

Представляем случай ведения пациентки с картиной выраженных двигательных нарушений при СМА I типа, которая планирует деторождение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Больная В., 35 лет, после консультирования в Научном центре неврологии РАН, стационарного лечения в неврологическом отделении Сеченовского Университета поступила в неврологическое отделение Центральной клинической больницы восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства России (Клиника «Голубое»).

В семейном анамнезе нервно-мышечной патологии, экологических и профессиональных вредностей у родителей не отмечалось. Сибсы: старшая сестра, которая была практически здорова, погибла (несчастный случай), брат умер от пневмонии.

В анамнезе: пробанд от третьей беременности матери, которой на момент родов было 40 лет, родилась в срок с массой тела 3500 г. В раннем возрасте отмечена выраженная задержка моторного развития, после года мышечная слабость прогрессировала. В возрасте 2 лет в клинике Сеченовского Университета ребенку проводилось неврологическое обследование, в результате которого был установлен клинический диагноз: «СМА I типа Верднига-Гоффмана». Больной оформлена инвалидность с детства; находилась на диспансерном наблюдении в сельской местности; комплексную терапию (по поводу установленного клинического диагноза СМА) не получала.

В 26 лет женщина вышла замуж, семья планировала деторождение. Больная обследована и получала лечение в НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии с диагнозом серозоцеле, спаечного процесса в малом тазу на фоне основного неврологического заболевания, по поводу которого была консультирована в Научном центре неврологии. С диагнозом «Спинальная мышечная атрофия I типа Верднига-Гоффмана; вялый тетрапарез; S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; рефлюкс-эзофагит; хронический гастрит» направлена на генетическое консультирование, ДНК-диагностику.

В марте 2017 г. в неврологическом отделении Сеченовского Университета проводилось стационарное лечение по поводу декомпенсации основного процесса с нарушением социальной адаптации и самообслуживания: выраженная слабость в конечностях (до плегии в проксимальных отделах), слабость аксиальных мышц, невозможность вертикализации.

Диагностика и заключение

Электронейромиография от 15.03.2017: методом игольчатой электромиографии исследованы передние большеберцовые мышцы и дорсальные межкостные мышцы:

- средняя продолжительность потенциалов двигательных единиц увеличена (в мышце голени отклонение +15%, в мышце кисти +27%), гистограммы длительности деформированы, растянуты;
- количество полифазных потенциалов двигательных единиц увеличено соответственно, на 60 и 45%;
- спонтанная активность отсутствует.

Заключение: полученные результаты могут соответствовать генерализованному нейрональному уровню поражения без признаков текущего характера процесса.

В течение последующего месяца, учитывая неэффективность амбулаторного лечения, ухудшение самочувствия, пациентка госпитализирована в Центральную клиническую больницу восстановительного лечения ФМБА России (далее ЦКБВЛ) для восстановительного лечения с целью расширения двигательного режима, увеличения толерантности к физической нагрузке.

Основной диагноз: спинальная мышечная атрофия I типа (Верднига-Гоффмана). **Сопутствующий диагноз:** S-образный сколиоз. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит, ремиссия. Состояние после лапароскопии, разделения спаек, опорожнения серозоцеле, дренирования брюшной полости. Мастодиния. Спаечный процесс в малом тазу.

Неврологический статус при поступлении. Менингеальных знаков нет. Сознание ясное. В месте и времени ориентирована правильно. Черепно-мозговые нервы: глазные щели OD=OS, зрачки OD=OS, фотореакция сохранена; конвергенция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Поля зрения не изменены. Нистагма нет. Лицо симметрично D=S. Слух сохранен. Обоняние не нарушено. Глотание не нарушено. Глоточные рефлексы живые. Язык по средней линии. Движения плеч и наклоны головы сохранены. Вялый тетрапарез: сила в руках проксимально 0–0,5 балла, дистально 1,5–2 балла; в ногах проксимально 0–1 балл, дистально 1 балл. Сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Мышечный тонус в конечностях снижен. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Патологические пирамидные знаки отсутствуют. Нарушения чувствительности не выявлено. Координаторные пробы оценить невозможно. Постоянно нуждается в постороннем уходе. Себя не обслуживает. Самостоятельно не передвигается. Адаптирована к креслу-коляске, может сидеть до 40 мин. По шкале Рэнкина 4–5 баллов.

Учитывая анамнез, данные обследования и желание пациентки (при наличии у нее клинического диагноза СМА) уточнить возможности вынашивания и рождения ребенка без клинических проявлений СМА, показано генетическое консультирование для выбора метода молекулярной диагностики.

При генетическом осмотре отмечены особенности фенотипа: телосложение гиперстеническое, диспластичное с S-образным сколиозом IV степени, деформацией грудной клетки, конечностей; отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная атрофия, тетраплегия со снижением силы и объема активных движений в мышцах шеи, верхних и нижних конечностей (более выраженная в проксимальных отделах). Поскольку неврологические проявления (по результатам обследования и консилиума) соответствуют классической клинической картине спинальной мышечной атрофии Верднига–Гоффмана, выбран метод поиска гомозиготной делеции в гене фактора выживаемости мотонейронов *SMN1* (survival motor neuron): такая мутация выявляется при СМА в 95% случаев [1, 2, 7].

При отсутствии искомой делеции возможно проведение секвенирования и биоинформатического анализа с использованием мультигенной панели «Нервно-мышечные заболевания» — исследование набора из 391 гена, выявление мутации в которых доказательно ассоциировано с нервно-мышечной патологией (с нарушением функции скелетных мышц, нейронов и проводящих путей) или нейродегенеративными и метаболическими заболеваниями со схожими клиническими проявлениями — для молекулярно-генетической дифференциальной диагностики [1, 2, 4].

Выявление генетической причины СМА у больной проведено в лаборатории молекулярной патологии «Геномед»: диагностическая панель — «Спинальная мышечная атрофия (типы I, II, III, IV)»; биоматериал — венозная кровь 2 мл в пробирке с раствором ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота для хранения и транспортировки биоматериала); метод исследования — аллель-специфичная лигазная реакция фрагментов экзона 7 и 8 гена *SMN1*.

Лечение в стационаре

В неврологическом отделении ЦКБВЛ (Клиника «Голубое») проведено следующее лечение: внутривенно Тиогамма, Нейрокс; внутримышечно Церепро, Эмоксипин, витамины B1, B6; внутрь Кардионат, Канефрон Н. Проведены курс физиотерапевтического лечения (лазеротерапия на коленные суставы № 5; ТНЧ-терапия (током надтональной частоты) на нижние конечности № 5; магнитотерапия на нижние конечности № 5; светотерапия (аппарат светодиодный АТС-01/660 «ТЕРА ФОТ») на нижние конечности № 5); курс

лечебной физкультуры (лечебная гимнастика № 5, массаж ручной шейно-воротниковой зоны № 6, механотерапия при помощи тренажеров «Мотомед» № 10, «Локомот» № 5). На фоне проводимой терапии общее самочувствие улучшилось, увеличилась толерантность к физической нагрузке, выросла сила в дистальных отделах конечностей (в руках на 2–2,5 баллов, в ногах до 1–1,5 балла), сидит в кресле-коляске до 60 мин. По шкале Рэнкина — 4 балла.

Рекомендации при выписке

При выписке рекомендовано наблюдение у невролога, терапевта, ортопеда, гинеколога, уролога по месту жительства; прием Трентала 400 мг по 1 таблетке утром в течение 1 мес, Нейромидина 20 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес; регулярные занятия лечебной физкультурой; курсы восстановительного лечения 3–4 раза в год (физиотерапевтическое лечение, массаж, сосудистая, антиоксидантная, витаминотерапия).

Молекулярно-генетическое исследование и прогноз

В результате молекулярно-генетического исследования зарегистрирована делеция экзона 7 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Выявленная гомозиготная мутация (*del/del*) экзона 7 гена *SMN1* на длинном плече 5-й хромосомы q11.2-13.3 и является генетической причиной СМА I типа — болезни Верднига–Гоффмана с аутосомно-рецессивным типом наследования.

При планировании деторождения пациентке необходимо учитывать высокую популяционную частоту СМА I типа, поскольку именно при этой форме бессимптомным (без клинических проявлений СМА) гетерозиготным (*del/SMN1*) носителем мутации является каждый 50-й клинически здоровый человек [2, 3]. Если у будущего клинически здорового отца имеется (*del/SMN1* гетерозиготная мутация, то 50% потомков от гомозиготной (*del/del*) матери будут гомозиготными (*del/del*) больными с клиническими проявлениями СМА, а остальные 50% детей — гетерозиготными носителями мутации (*del/SMN1*) без клиники СМА. В более благоприятном случае, т.е. при отсутствии мутации (*SMN1/SMN1*) у будущего отца, вероятность гетерозиготного (*del/SMN1*) носительства без симптоматики СМА для всех потомков больной матери составляет 100% [4, 10, 11].

ОБСУЖДЕНИЕ

Спинальная мышечная амиотрофия 5qCMA в представленном случае – обусловлена у больной гомозиготной делецией, т.е. наследственным дефектом в 7-м экзоне гена *SMN1* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Мутация детерминирует синтез дефектного протеина (белка *SMN*, survival motor neuron), что определяет клиническую картину прогрессирующей CMA I типа.

Ген *SMN* существует в двух паралогичных копиях (высокогомологичных, практически идентичных версиях): *SMN1* (*SMNt* – теломерная копия) и *SMN2* (*SMNc* – центромерная копия). По кодирующей последовательности *SMN1* отличаются только однонуклеотидной заменой 6С>Т в 7-м экзоне гена *SMN2*, что в 90% приводит к отсутствию 7-го экзона (укорочению РНК-транскриптов) гена *SMN2* после сплайсинга [6, 7, 12]. Молекулы SMN-протеина, синтезированные на основе нормального гена *SMN1* (без мутации 7-го экзона и выключения из собранной после сплайсинга матричной РНК), длиннее, чем молекулы SMN-протеина, синтезированные на основе гена *SMN2*. Нормальные, полноразмерные молекулы SMN-протеина необходимы для выживания и функционирования мотонейронов. В случае делеции в 7-м экзоне гена *SMN1* при сплайсинге также образуется короткий (без 7-го экзона) РНК-транскрипт, с которого синтезируется измененная, нестабильная, быстро разрушающаяся изоформа белка SMNΔ7 [7, 12, 13].

Недостаток нормального SMN-протеина, необходимого для выживания и полноценного функционирования нейронов и мышечных клеток, приводит к гибели преимущественно мотонейронов спинного мозга, с недостаточной иннервацией мышц, их выраженной атрофии с потерей мышечной силы и прогрессирующим угасанием способности совершать активные движения (с нарушением работы поперечнополосатой мускулатуры ног, меньше страдают мышцы рук, головы и шеи), однако же для спинальных амиотрофий характерно сохранение чувствительности, отсутствие задержки психического развития [1–3].

Лечение. Больные CMA нуждаются в комплексном ведении: попечительских действиях, диетическом питании, поддерживающем лечении (фармакотерапия и немедикаментозные восстановительные воздействия физиотерапии, кинезотерапии). Традиционно применяются схемы лечения с полимодальным воздействием не только

на костно-мышечную систему, но и на другие системы организма. Радикального лечения CMA нет, однако, по опубликованным данным, определенную эффективность показали аминокислоты, витамины, нейротрофические препараты, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протеаз, сосудорасширяющие средства, кардиотрофические препараты, катаболические и анаболические стероиды, иммуносупрессанты, цитостатики, антиоксиданты, нейротрофические и метаболические средства, катаболические стероиды, иммуноглобулины и др. [9, 15]. В ряде экспериментальных и клинических исследований отмечено, что применение клеток, нейропротективных молекул и соединений, повышающих мышечную силу, может приводить к системным нежелательным реакциям, а их положительное влияние на сегодняшний день остается недоказанным [2, 14].

Поскольку 5qCMA – нарушение, обусловленное недостатком нормального SMN-протеина, состояние больных может быть улучшено за счет увеличения на 25% и более уровня белка SMN (даже его укороченной изоформы SMNΔ7). Именно поэтому, начиная с 2015 г., в США, Германии, Италии активно ведется поиск препаратов, стимулирующих синтез протеина SMN. Исследуются габапентин, Альбутерол, Рилузол, Гидроксиуреа, а также препараты, относящиеся к классу ингибиторов гистон-деацетилазы (вальпроевая кислота, фенилбутират натрия и др.). Генная терапия (с трансфекцией в клетки больного вирусного вектора, несущего нормальный ген *SMN1*) находится в стадии модельной разработки [2, 9, 14, 15]. В 2016 г. по результатам завершенных плацебоконтролируемых исследований ENDEAR, SHINE, CHERISH, NURTURE [7, 14, 15] Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было одобрено первое патогенетическое средство для лечения CMA нусинерсен (Спинраза, Spinraza), однако в России применение этого препарата пока недоступно [2, 14, 16]. Регистрационное досье на данный лекарственный препарат было представлено в Министерство здравоохранения РФ в ноябре 2018 г., а на сегодняшний день, по данным Фонда «Семья CMA» от 13 февраля 2019 г., «Спинраза получила орфанный статус в России, и Министерство здравоохранения РФ приняло решение о выдаче задания на проведение экспертизы препарата нусинерсен» [17].

Профилактика. Для предупреждения повторных случаев в семьях с риском СМА необходимо генетическое консультирование родителей (с обязательным прекоцепционным молекулярным обследованием пробанда) с информированием о возможных клинических последствиях и обязательная пренатальная ДНК-диагностика (с поиском у плода выявленной родительской мутации) в первом триместре беременности для принятия обоснованного решения о рождении или прерывании беременности [4, 7, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай клинического и неврологического обследования у молодой пациентки с проявлениями спинальной мышечной атрофии, планирующей деторождение, демонстрирует необходимость молекулярно-генетической диагностики для идентификации генного дефекта, поскольку причины развития различных нервно-мышечных нарушений при СМА генетически гетерогенны. Выявленная мутация определяет витальный прогноз и возможности патогенетического лечения, а также генетический прогноз наследования СМА у потомков больной (с учетом наличия или отсутствия гетерозиготного носительства такой же мутации у второго родителя), тактику пренатального обследования и молекулярно-генетической диагностики СМА у плода. Сегодня даже при наличии у пациентов СМА (одного из самых частых орфанных заболеваний) становится возможным планирование желанной беременности с рождением клинически здорового ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей (Утверждены на заседании профильной комиссии в рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»). / Под ред. Влодавца Д.В., Харламова Д.А., Артемьевой С.Б., Белоусовой Е.Д. Октябрь 2013. — М., 2013. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nykh myshechnykh atrofij u detej* (Utverzhdeny na zasedanii profil'noj komissii v ramkakh XII Rossijskogo kongressa «Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii»). Ed by Vlodavets DV, Kharlamov DA,

Artem'eva SB, Belousova ED. October, 2013. Moscow; 2013. (In Russ).] Доступно по: https://mz19.ru/upload/iblock/f0d/sma_0.doc. Ссылка активна на 12.12.2018.

2. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения // *Нервные болезни*. — 2015. — №3. — С. 9–17. [Selivyorstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Spinal'nye myshechnye atrofii: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni*. 2015;(3):9–17. (In Russ).]

3. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):743–766. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.010.

4. Новиков П.В. Семiotика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь). — М.: Триада-Х; 2009. — 430 с. [Novikov PV. *Semiotika nasledstvennykh boleznej u detej (simptom-sindrom-bolezn')*. Moscow: Triada-X; 2009. 430 p. (In Russ).]

5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–167. doi: 10.1002/mus.24497.

6. Neurology: a queen square textbook. Ed by C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, SD. Shorvon. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. 1008 p.

7. Cure-SMA care series [Internet]. Большая часть мам с диагнозом СМА подтвердили положительный опыт беременности и родов. Available from: <http://www.f-sma.ru/ru/blog/285.html>.

8. Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, et al. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. *Int J Neurosci*. 2017;127(11):953–957. doi: 10.1080/00207454.2017.1281273.

9. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — №5. — С. 13–31. [Yevtushenko SK, Shaymurzin MR, Yevtushenko OS. Neuromuscular diseases in children: the problem of early diagnosis and current medical and social rehabilitation (literature review and our own observations). 2013;(5):13–31. (In Russ).]

10. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.* 2002;110(4):301–307. doi: 10.1002/ajmg.10425.
11. Young ID. Introduction to risk calculation in genetic counseling. 3rd ed. Oxford University Press; 2007. 241 p.
12. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, et al. Regulation of SMN protein stability. *Mol Cell Biol.* 2009;29(5):1107–1115. doi: 10.1128/MCB.01262-08.
13. Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. *Genes Dev.* 2010;24(5):438–442. doi: 10.1101/gad.1884910.
14. Cherry JJ, Androphy EJ. Therapeutic strategies for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future Med Chem.* 2012;4(13):1733–1750. doi: 10.4155/fmc.12.107.
15. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, Corti S. Spinal muscular atrophy — recent therapeutic advances for an ancient therapeutic challenge. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):351–359. doi: 10.1038/nrneuro.2015.77.
16. Cure-SMA care series [Internet]. Biogen и Ionis сообщили о важном этапе в разработке препарата Nusinersen для лечения спинальной мышечной атрофии. Available from: <http://www.f-sma.ru/202.html>.
17. Cure-SMA care series [Internet]. Спинраза получила орфанный статус в России. Available from: <http://www.f-sma.ru/433.html>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Митьковский Валерий Геннадьевич

канд. мед. наук, главный врач Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России (Клиники «Голубое»); Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация;
e-mail: info@ckbvl.net

Пономарёва Наталия Юрьевна

канд. мед. наук, врач-генетик, зав. отделением персонифицированной медицины Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;
адрес: 141551, Московская обл., Солнечногорский район, пос. Голубое, **тел.:** +7 (495) 536-21-12,
e-mail: pomomarevanyu@ckbvl.net, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>

Макарова Вера Владимировна

канд. мед. наук, врач-генетик, зав. отделением персонифицированной медицины Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;
e-mail: makarovavv@ckbvl.net

Милагина Виктория Станиславовна

координатор, невролог III неврологического отделения Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;
e-mail: pomomarevanyu@ckbvl.net, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>

Ямпольская Елена Николаевна

заместитель главного врача по медицинской части Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;
e-mail: info@ckbvl.net

Кочетков Андрей Васильевич

д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по науке Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России; Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация;
e-mail: kochetkov@inbox.ru

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.С. Сайковский, С.В. Садовникова

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наиболее яркий представитель группы аутовоспалительных заболеваний. ССЛ распространена преимущественно среди жителей средиземноморского бассейна (семитских народов, жителей Турции и Армении). Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В работе приведены история изучения ССЛ, эпидемиология, описание вариантов течения заболевания, методов лечения. **Описание клинического случая.** Пациентка, 61 год, поступила с жалобами на слабость, лихорадку, боли в суставах. Первые признаки заболевания появились в 20-летнем возрасте. При поступлении: лейкоциты $20,1 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 6,7 г/дл, СОЭ 60 мм/ч, С-реактивный белок 100 мг/л, креатинин 202 мкмоль/л, мочевины 19,7 ммоль/л. В анализе мочи белок 0,25–0,30 г/л, лейкоциты единичные в препарате, эритроциты 5–10 в поле зрения. Количество белка в 1 л мочи 0,160 г. УЗ-признаки пиелозктазии обеих почек. Диагноз вначале был поставлен на основании клинической картины и подтвержден морфологически (развитие амилоидоза), а затем — с помощью генетического исследования (обнаружена мутация М694V в 10-м экзоне гена *MEFV* в гомозиготном состоянии). **Заключение.** Клиническую картину ССЛ важно дифференцировать с другими острыми состояниями: «острым животом», инфарктом миокарда, пневмотораксом, ревматическими заболеваниями. Следует помнить, что несвоевременное установление диагноза и неправильное лечение ведут к развитию АА-амилоидоза (в 30–40% случаев) с исходом в почечную недостаточность.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, асептическое воспаление, аутовоспалительные заболевания, возвратный асептический перитонит, полиартрит.

(Для цитирования: Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клинический случай *Клиническая практика*. 2019; 10(1):101–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract101101-107>)

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: CLINICAL CASE

R.S. Saykovskiy, S.V. Sadovnikova

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

Background. Familial Mediterranean fever (FMF) is the brightest exponent of autoinflammatory diseases. FMF usually occurs to people of Mediterranean origin (Jews, Armenians, Azerbaijanis, Arabs, Kurds, Greeks, Turks and Italians). This is a hereditary disease with the autosomal recessive inheritance. Includes history of research, epidemiology FMF, variants of the disease course, methods of treatment. **Clinical case description.** A 61-year-old woman arrived complaining of weakness, fever, joint pain. First sign of disease showed at 20-years-old. When she came in: WBC $20.1 \cdot 10^9/\text{l}$, HGB 6.7 g/ml, ESR 60 mm/h, CRP 100 mg/l, CRP 202 $\mu\text{mol/L}$, UREA 19.7 mmol/L. Quantity of protein in one liter of urine 0.160 g. Ultrasonic signs of pyelectasis in both kidneys. The diagnosis was made on the basis of characteristic attacks of fever, polyarthrits, thoracalgia of Armenian nationality patient. The diagnosis was confirmed by the detection of amyloidosis and genetic data. **Conclusion.** Knowledge of the FMF clinical profile is important for differential diagnosis with many acute conditions, e.g. acute abdomen, myocardial infarction, pneumothorax, rheumatic diseases. It is important to remember that untimely diagnosis and improper treatment lead to the development of AA-amyloidosis (30–40%) with the outcome of renal failure.

Keywords: familial Mediterranean fever, aseptic inflammation, auto-inflammatory diseases, recurrent aseptic peritonitis, polyarthrits.

(For citation: Saykovskiy RS, Sadovnikova SV. Familial Mediterranean Fever: Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):101–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract101101-107>)

ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующее рецидивирующими эпизодами лихорадки, острых болей в животе, грудной клетке, суставах, кожными высыпаниями, развитием асептического перитонита, иногда с плевритом, артритом. Грозным осложнением заболевания является АА-амилоидоз.

История изучения синдрома

Первые упоминания о заболевании, проявляющемся периодической лихорадкой, и болями в животе, обнаружены в армянских летописях, относящихся к XII в. («Утешение при лихорадках» Мхитара Гараци). В первой половине XX в. уже появились публикации о периодически возникающей лихорадке, сопровождающейся болями в животе и суставах. Однако началом изучения этого заболевания принято считать публикацию статьи Н. Reiman [1], в которой были описаны пациенты с периодической лихорадкой, начавшейся в детском возрасте и продолжавшейся много лет. Он же и предложил термин «периодическая болезнь». Это название закрепилось в СССР и франкоговорящих странах. Постепенно накапливались данные об этом заболевании, было установлено его преимущественное распространение среди народов бассейна Средиземного моря, доказан наследственный характер синдрома, развитие амилоидоза. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка». Вообще, заболевание имеет много синонимов: армянская болезнь, ереванская болезнь, еврейская болезнь, пароксизмальный синдром Джейнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигала–Маму, периодическая болезнь). В нашей стране наибольшую известность получила монография О. Виноградовой «Периодическая болезнь» [2]. Широко изучается это заболевание в Армении [3–5], Израиле [6] и Турции [7].

Этиология

ССЛ относится к так называемым аутовоспалительным заболеваниям. Аутовоспалительные заболевания были выделены в самостоятельную группу в 1999 г. с целью их дифференцировки от аутоиммунных заболеваний. Аутовоспалительные болезни/синдромы (human autoinflammatory diseases, HAIDs) — это гетерогенная группа редких генетических заболеваний, которые проявляются непровоцируемыми приступами воспаления, лихорадкой и клинической симптоматикой, схожей с ревматической, при отсутствии явных аутоиммунных или инфекционных причин [8].

Начинаются эти заболевания чаще в детском возрасте. В настоящее время, благодаря достижениям молекулярной биологии, генетики, иммунологии подобные заболевания рассматривают как отдельную группу аутовоспалительных заболеваний, включающую 21 нозологическую форму [9]. Среди них, кроме врожденных периодических лихорадочных синдромов, — комплементзависимые заболевания, гранулематозные болезни, метаболические заболевания, болезни накопления и др. К наиболее известным аутовоспалительным заболеваниям в настоящее время относят следующие [10]:

- криопиринассоциированные синдромы;
- семейный холодовой аутовоспалительный синдром;
- хронический инфантильный неврологический, кожный и суставной синдромы;
- болезнь Крона;
- ювенильный идиопатический артрит с системным началом;
- болезнь Стилла;
- болезнь Бехчета;
- подагра.

ССЛ является, пожалуй, наиболее ярким представителем аутовоспалительных заболеваний. К настоящему времени доказано, что причиной ССЛ являются мутации гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы. Установлено более 70 мутаций гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ. Ген кодирует белок маренострин (другое название — пирин), который выполняет функции одного из центральных регуляторов воспалительной реакции и первичного иммунного ответа. Маренострин тормозит дегрануляцию нейтрофилов и угнетает их адгезивные свойства, тем самым ослабляя и ингибируя чрезмерную реакцию иммунной системы. Это снижает порог дегрануляции нейтрофилов, что способствует развитию острых воспалительных реакций и формирует клиническую картину ССЛ. Кроме того, дефекты маренострина приводят к каскадным патологическим реакциям в иммунной системе и организме в целом. Значительно уменьшается активность ингибитора одного из компонентов системы комплемента — C5a. Последний постепенно накапливается в серозных оболочках, а при достижении высоких концентраций провоцирует бурную воспалительную реакцию. Это обстоятельство объясняет определенные свойства ССЛ — преимущественное поражение серозных оболочек, а также периодичность приступов (для накопления достаточных концентраций C5a необходимо несколько месяцев).

Таблица 1

**Максимальная распространенность семейной средиземноморской лихорадки
частота носительства гена ССЛ в разных этнических группах**

Этнические группы	Максимальная распространенность	Частота носительства гена <i>MEFV</i>
Евреи-сефарды	1:250	1:5; 1:8
Евреи-ашкенази	1:73 000	1:135
Армяне	1:100	1:4; 1:5
Турки	1:395	1:7
Арабы	1:100	1:5

Эпидемиология

ССЛ поражает преимущественно обитателей средиземноморского региона, а именно: евреев-сефардов (субэтническая группа евреев, сформировавшаяся на Пиренейском полуострове из потомков миграции иудеев внутри Римской империи), армян, турок, североафриканских арабов, реже греков, итальянцев. В то же время случаи заболевания отмечаются и в других этнических группах (например, среди евреев-ашкенази, кубинцев, бельгийцев), что предостерегает от исключения диагноза только на основании происхождения. После установления генетической причины развития заболевания, ССЛ была включена в каталог «Менделеевское наследование у человека» (Mendelian Inheritance of Man, MIM; онлайн-версия — OMIM) под номером 249100. Примерно у 50% пациентов отмечается семейный анамнез заболевания (среди родных братьев и сестер). Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования болезни к основным критериям которого можно отнести следующие [11–14]:

- если оба родителя здоровы, но являются носителями патологического гена, то ребенок будет болен;
- пол будущего ребенка не играет при наследовании никакой роли;
- у одной семейной пары риск рождения второго ребенка с такой же патологией составляет 25%;
- если посмотреть родословную, то прослеживается горизонтальное распределение больных;
- если больны оба родителя, то все дети будут рождаться с такой же патологией;
- если один родитель болен, а второй является носителем такого гена, то вероятность рождения больного ребенка составляет 50%.

В мире более 100 тыс. человек страдает ССЛ, частота встречаемости составляет 1–3 случая на каждые 10 тыс. человек. Однако в районах компактного проживания лиц данных национальностей частота заболеваемости достигает 1:5–7. Некоторые авторы,

исходя из анализа заболеваемости среди итальянцев, эмигрировавших в США, также включают и итальянцев в группу риска развития ССЛ. На табл. 1 представлена частота встречаемости ССЛ и гена *MEFV* среди лиц данных этнических групп.

Клиническая картина

Начало заболевания обычно приходится на первые две декады жизни, очень редко ССЛ начинается в возрасте старше 30 лет. Для заболевания характерны периоды внезапных атак и ремиссий. Интервалы между атаками могут составлять дни, а могут — годы, наиболее характерны интервалы длительностью 3–5 нед. Приступ обычно длится от 48 до 72 ч. Провоцирующими факторами могут быть стрессовые ситуации, физическое перенапряжение, интоксикации различного генеза (инфекционные заболевания, пищевая или наркотическая токсикоинфекция), хотя чаще всего установить таковые не удается. Патоморфологическая сущность заболевания — асептическое воспаление серозных оболочек (брюшины, плевры, синовиальных оболочек), иногда серозный выпот. Исходом приступа является полное обратное развитие симптоматики, в т.ч. асептического воспаления серозных оболочек. В зависимости от преобладания проявлений заболевания, выделяют лихорадочный, абдоминальный, торакальный и суставной варианты течения ССЛ [15–18].

Лихорадочный синдром наблюдается у всех больных ССЛ — без него диагноз не может считаться достоверным. Лихорадка развивается внезапно и достигает максимальных цифр (до 40°C). Приступы напоминают малярийные, нередко сопровождаются ознобом. Лихорадка возникает обычно в начале болезни, затем может полностью исчезнуть при сохранении других симптомов. Некоторые авторы допускают развитие ССЛ с одним признаком — лихорадкой.

Диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки [19]

Основные (большие)	Малые
1. Рецидивирующая лихорадка с артритом или серозитом 2. АА-амилоидоз в отсутствии других предполагающих факторов 3. Положительный эффект лечения колхицином	1. Рецидивирующие атаки лихорадки 2. Эризипелоидоподобная сыпь 3. Случаи ССЛ среди родственников первой степени родства
Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии	

Абдоминальный вариант наблюдается в 80,4–91% всех случаев. Наиболее частый вариант развития заболевания. Клиническое проявление — возвратный асептический перитонит. Отмечается клиническая картина острого живота (очень сильная боль в животе, напоминающая острый аппендицит, холецистит или непроходимость кишечника). Симптоматика длится 3–4 дня. При оперативном вмешательстве обнаруживают лишь признаки поверхностного серозного перитонита.

Торакальный вариант ССЛ проявляется асептическим плевритом, реже перикардитом, нередко они сочетаются между собой. У больного развиваются сильная боль в боку, загрудинные боли. При ультразвуковом исследовании — утолщение плевры, перикарда или выпот в них; на электрокардиограмме — высокий интервал ST. Все признаки обострения болезни спонтанно исчезают через 3–7 дней. Торакальный вариант отмечен у 30% больных ССЛ, среди евреев и турок частота торакального варианта достигает 60%.

Частота развития суставного варианта достигает 30–80%. Клинические проявления: артралгии, моно-/олигоартрит, рецидивирующий синовит. Чаще поражаются голеностопные и коленные суставы. Суставные атаки переносятся легче, чем приступы абдоминального и торакального вариантов ССЛ; нередко они протекают при нормальной температуре тела.

В градации симптомов ССЛ выделяют и так называемые непостоянные признаки:

- аура (продрома) отмечается у 38–50% больных ССЛ: раздражительность, головокружение, изменение вкуса и т.д.;
- миалгия: спонтанная, индуцированная физической нагрузкой, затяжная фебрильная; сопровождается энтезитами;
- острый орхит поражает от 3 до 25% мальчиков,

больных ССЛ: эпизоды одностороннего болезненного отека мошонки и исчезновение боли через 10–12 ч (может развиваться бесплодие);

- головные боли: мигреноподобные приступы.

Наибольшее применение получили диагностические критерии Тель-Хашомера (табл. 2) [19].

Таким образом, можно выделить следующие признаки, наиболее характерные для ССЛ:

- хроническое рецидивирующее течение;
- тяжелое состояние во время приступа и ощущение полного здоровья при ремиссии;
- схожесть приступов, различающихся лишь по тяжести и длительности и не оставляющих анатомических изменений;
- высокая частота развития АА-амилоидоза 30–40%) с исходом в почечную недостаточность.

Современные подходы к лечению ССЛ

До 70-х годов прошлого века проводилось только симптоматическое лечение. Значимого эффекта от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов не отмечалось. Эффективность колхицина при ССЛ установил S. Goldfinger в 1972 г. [20]. В настоящее время, основываясь на Консенсусе по ведению и лечению ССЛ, утвержденному в 2007 г. [21], колхицин признан единственным официальным, безопасным и эффективным препаратом для длительной терапии, профилактики как приступов, так и развития амилоидоза почек у взрослых и детей, больных ССЛ. Механизм действия колхицина при ССЛ до конца не установлен. Считается, что колхицин тормозит хемотаксис лейкоцитов, снижает их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Лечебный эффект колхицина при амилоидозе связывают с его антиоксидантными свойствами, торможением активности дериватов супероксида, ингибированием транспорта коллагена во внеклеточное пространство, что

способствует уменьшению перитонеальных спаек, предотвращению развития механических причин интестинальной непроходимости и бесплодия у женщин. Длительный прием колхицина при ССЛ способствует полной ремиссии у 60–75%, неполной ремиссии (значительное снижение частоты приступов или ремиссия одного симптома) — у 10–30% пациентов. У 5% больных наблюдается резистентность к препарату: сохранение частоты приступов ≥ 1 в течение 3 мес, даже при условии приема высокой дозы ≥ 2 мг/день [22]. В большинстве случаев колхицин предотвращает развитие системного амилоидоза. Регулярный прием колхицина показан пожизненно всем больным ССЛ со дня установления диагноза. Ответная реакция на колхицин (начиная с 1 мг/сут в течение 6 мес) считается третьим этапом диагностики ССЛ [23]. У большинства больных ССЛ прерывание лечения колхицином обычно сопровождается обострением болезни и возобновлением приступов. В последние годы все шире применяются генно-инженерные биологические препараты. При лечении ССЛ были попытки применения препаратов, блокирующих функции интерлейкина 1 (анакинра) и фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб). Был отмечен положительный эффект указанных препаратов, однако всегда подчеркивалось, что они не заменяют терапию колхицином.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., 61 год, армянка. Жалобы при поступлении на общую слабость, эпизоды лихорадки до 38°C, боли в коленных и голеностопных суставах, умеренную одышку при физической нагрузке. Первые признаки заболевания отмечала с 20-летнего возраста, когда появились сильные боли и припухание обоих коленных суставов. Приступы продолжались 3–4 дня и полностью самостоятельно исчезали. Лихорадка, по утверждению больной, присоединилась только через 5 лет от начала заболевания. Присоединились острые артриты голеностопных суставов. Приступы болезни стали сопровождаться сильными болями в грудной клетке и одышкой. Все проявления заболевания обычно полностью исчезали в течение 4–6 дней. В анализах крови выявляли только ускорение СОЭ до 40–45 мм/ч. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов практически не оказывал эффекта.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние средней тяжести. Астенического телосложения. Температура 38,3°C. Бледная. В легких дыхание везикулярное, поверхностное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений — 25/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 84/мин. Артериальное давление — 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена — +2 см, селезенка увеличена. Стул — запоры. Дизурии нет. Плотный отек голеней.

Лабораторные данные

Лейкоциты: $20,1 \cdot 10^9$, гемоглобин 6,7 г/дл, скорость оседания эритроцитов 60 мм/ч, С-реактивный белок 100,0 мг/л, креатинин 202 мкмоль/л, мочевина 19,7 ммоль/л, антинуклеарные антитела — отрицательные. Ревматоидный фактор 55,84 МЕ/мл. Клинический анализ мочи: белок 0,25–0,30 г/л, лейкоциты: единичные в препарате; эритроциты 5–10 в поле зрения. Количество белка в 1 л мочи 0,160 г.

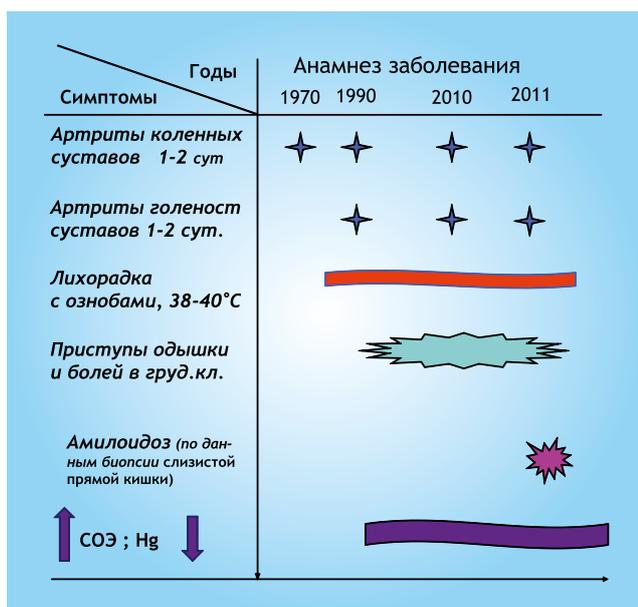
Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: признаки пиелозктазии обеих почек. Кортикомедулярная дифференциация почек слабо выражена. Эхокардиография: уплотнение и сепарация листов перикарда (до 4–5 мм), в основном со стороны правых отделов сердца. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. УЗИ плевральных полостей: в левом плевральном синусе свободная жидкость с максимальной толщиной слоя 0,45 см; справа — свободная жидкость с максимальными размерами 2,9–2,6–5,4 см, средней толщиной слоя 1,5 см. Патологоанатомическое заключение биопсии слизистой оболочки прямой кишки (четыре фрагмента слизистой оболочки прямой кишки): во всех фрагментах в соединительнотканной строме по ходу коллагеновых волокон и в стенках сосудов определяется положительная реакция на амилоид.

Генетическое исследование

Проведено исследование ДНК с целью поиска характерных для ССЛ мутаций. В результате секвенирования 10-го экзона гена *MEFV* обнаружена мутация M694V в гомозиготном состоянии. Генетический анализ полностью подтвердил диагноз ССЛ.

Рис. Пациентка А., 61 год: развитие клинических проявлений семейной средиземноморской лихорадки



На рис. в хронологическом порядке представлено развитие основных признаков клинической картины заболевания: приступообразность, высокие лабораторные показатели воспаления при очередной атаке, позднее развитие амилоидоза.

Предварительный диагноз

Лихорадка неясного генеза.

Обсуждалась возможность паранеопластического синдрома. Однако анализ развития заболевания, а именно приступообразность, полное обратное развитие симптоматики, отсутствие изменений как лабораторных данных, так и при инструментальном (рентгенологическом, ультразвуковом) обследовании, а также национальная принадлежность пациентки, дали основание для постановки клинического диагноза ССЛ. Диагноз был подтвержден посредством выявления амилоидоза и положительными результатами генетического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляя данный клинический случай, мы считаем необходимым напомнить об этом грозном и не столь редком заболевании в нашей многонациональной стране. На протяжении веков происходило смешение этносов, в результате чего в настоящее время можно встретить больного ССЛ в самых отдаленных уголках страны. По-прежнему встречаются случаи необоснованного хирургического вмешательства при абдоминальном и торакальном вариантах ССЛ. Открытие эффек-

тивности колхицина в предупреждении приступов болезни и, главное, предотвращении развития амилоидоза коренным образом изменило течение и прогноз заболевания. Появляется все больше данных о применении генно-инженерных биологических препаратов в лечении ССЛ, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб), ингибиторы интерлейкина 1 (анакинра). Однако следует помнить, что эти препараты лишь дополняют лечение, так как только колхицин предотвращает столь грозное и частое осложнение ССЛ, как амилоидоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc.* 1948;136(4):239-244. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004.
2. Виноградова О.М. *Периодическая болезнь*. — М.: Медицина; 1973. — 200 с. [Vinogradova OM. *Periodicheskaya bolezni*. Moscow: Meditsina; 1973. 200 p. (In Russ).]
3. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. *Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты)*. — М.: Медицинское информационное агентство; 2000. — 302 с. [Arutyunyan VM, Akopyan GS. *Periodicheskaya bolezni (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2000. 302 p. (In Russ).]
4. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. *Периодическая болезнь у детей*. — Ереван: Айастан, 1989. — 250 с. [Astvatsatryan VA, Torosyan EKh. *Periodicheskaya bolezni u detej*. Erevan: Ajastan; 1989. 250 p. (In Russ).]
5. Оганесян Л.С. *Клиническая характеристика суставного синдрома при ПБ*. Вопросы диагностики и лечения ПБ. // Сб. науч. трудов МЗ Арм. ССР. — Ереван: ЕрМИ, 1987. — С. 67-72. [Oganesyan LS. *Klinicheskaya kharakteristika sustavnogo sindroma pri PB*. Voprosy diagnostiki i lecheniya PB. In: Collection of scientific articles MZ Arm. SSR. Erevan: ErMI; 1987. pp. 67-72. (In Russ).]
6. Diri E, Korkmaz C, Kasapcopur O, et al. *Joint involvement as the presenting signs in FMF. Familial mediterranean fever (Abstracts)*. 1st international conference, Jerusalem; 1997. pp. 7-21.
7. Frenkel J, Kuijk L, Hofhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever

- in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept.5–9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstract book: 252.
8. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004;75(2):92–99.
 9. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirandello A, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1 Suppl 40):S79–85.
 10. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):586–599. doi: 10.1097/bor.0000174210.78449.6b.
 11. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R86–98. doi: 10.1152/ajpregu.00504.2006.
 12. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы // *Клиницист.* — 2008. — №2. — С. 6–15. [Rameev VV, Simonyan AKh, Sarkisova IA, i dr. Amiloidoz i nasledstvennye periodicheskie autovospalitel'nye zabolevaniya. *Klinitsist.* 2008;(2):6–15. (In Russ).]
 13. Амарян Г.Г. *Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению:* Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ереван, 2010. [Amaryan GG. *Periodicheskaya bolezn' u detej: kliniko-geneticheskie aspekty i sovremennyy podkhod k lecheniyu.* [dissertation abstract] Erevan, 2010. (In Russ).]
 14. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7–8):449–454. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
 15. Айвазян А.А. *Периодическая болезнь.* — Ереван: Айастан; 1982. — 215 с. [Ajvazyan AA. *Periodicheskaya bolezn'.* Erevan: Ajastan; 1982. 215 p. (In Russ).]
 16. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>3.0.CO;2-M.
 17. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2):e474–483. doi: 10.1542/peds.2006–1434.
 18. Ureten K, Calguneri M, Onat AM, et al. Iiterferon alfa in protracted arthritis offamilial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1527. doi: 10.1136/ard.2003.019471.
 19. Frenkel J, Kuijk L, Hoffhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5–9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstrbook: 252.
 20. Goldfinger SE. Colchicinefor familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
 21. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature reviewand consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2):e474–483. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
 22. Niel E, Sherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672–678. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
 23. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):477–498. doi: 10.1053/berh.2000.0089.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сайковский Роман Станиславович

канд. мед. наук, руководитель ревматологического центра Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России;

адрес: 115682, Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28,

e-mail: rheumacenter@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8728-9497>

Садовникова Светлана Владимировна

врач-ревматолог Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России;

e-mail: irheumacenter@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ СМИ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

С.Б. Баглюк, Н.С. Касаткина

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

*Цель статьи — рассмотреть особенности коммуникаций между врачом и пациентом, осложняемых влиянием средств массовой информации. Обзор псевдонаучных идей, оспаривающих профильные медицинские знания, и метод контент-анализа в результате фиксируют когнитивный диссонанс в интеракции врача и пациента. Фактор диссонанса и минимально необходимое взаимопонимание врача и пациента регулируются ситуативно релевантными коммуникативными моделями. **Ключевые слова:** коммуникация, псевдонаука, когнитивный диссонанс, СМИ, конфликт, качество медицинской помощи, принятие решения, оценка, характеристики и критерии качества медицинской помощи.*

(Для цитирования: Баглюк С.Б., Касаткина Н.С. Влияние СМИ на формирование когнитивного диссонанса при взаимодействии врача и пациента. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):108–113. doi: 10.17816/clinpract10108–113)

THE INFLUENCE OF THE MEDIA ON THE FORMATION OF COGNITIVE DISSONANCE IN THE DOCTOR-TO-PATIENT INTERACTION

S.B. Baglyuk, N.S. Kasatkina

Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Unit «Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia», Moscow, Russian Federation

The purpose of the article is to discuss the specifics of communication between a doctor and a patient, complicated by the influence of the media. A survey of pseudoscientific ideas challenging a specialized medical knowledge together with the method of content-analysis indicate a cognitive dissonance in the doctor-patient interaction. Conclusions: the dissonance factor and the minimum necessary mutual understanding between a doctor and a patient are regulated by situationally relevant communicative models.

Keywords: communication, pseudoscience, cognitive dissonance, media, conflict, quality of care, decision making, medical error, assessment, characteristics and quality criteria of medical care.

(For citation: Baglyuk SB, Kasatkina NS. The Influence of the Media on the Formation of Cognitive Dissonance in the Interaction Between Doctor and Patient. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):108–113. doi: 10.17816/clinpract10108–113)

ВВЕДЕНИЕ

Целью, сущностью работы любого врача является лечение больного человека. К сожалению, сейчас все большее количество людей выражает неудовлетворенность профессионализмом и качеством оказанной им медицинской помощи, что проявляется в жалобах и судебных исках, количество которых растет с каждым годом, несмотря

на ряд принятых государственных программ по повышению квалификации медицинских работников и улучшению качества оказываемой ими медицинской помощи [1–3].

Попытаемся увидеть «судьбу» пациента сквозь призму окружающей его лечебной среды. Вначале он борется со своим заболеванием в одиночку, позже ожидает помощи от районного врача,

от работников поликлиники или больницы. В процессе изменения ситуации на первый план выдвигаются жалобы больного, его заболевание и связь последнего с личностью. После установления диагноза врач и медицинская сестра лечат больного, ухаживают за ним, при этом в идеале формируются особая связь, отношения, которые сами по себе уже несут терапевтическое целебное воздействие. Однако сейчас такая модель общения преломляется через информационное пространство, заполненное разнообразными средствами массовой информации (СМИ), способными менять общественные настроения на диаметрально противоположные, провоцировать тенденциозность в оценках врачебной деятельности [4–6], организовывать целые компании по дискредитации врачей [7, 8]. Для поднятия рейтинга отдельные издания специализируются на распространении псевдонаучных представлений о здоровье, альтернативной — энергетической — медицине [9–11], придавая ей достоверность, доказанность и эффективность наравне с официальной медициной [12, 13]. Вследствие этого при общении с пациентом современному врачу просто необходимо знать о таком коммуникативном феномене, как когнитивный диссонанс, а именно сложность в восприятии и усвоении информации, несовместимой с уже имеющимися убеждениями, и уметь с ним справляться [14].

Таким образом, целью настоящего исследования стало установление влияния СМИ в распространении псевдонаучных знаний о здоровье, что способствует нарушению коммуникации между врачом и пациентом по причине возникновения когнитивного диссонанса.

ПОПУЛЯРИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ЗНАНИЙ: СПОСОБЫ, ФОРМЫ, МАСШТАБЫ

Для достижения поставленной цели был проведен контент-анализ 20 источников отечественной и 23 источников зарубежной литературы.

Коммуникативные процессы, возникающие в специализированных профессиональных сообществах, обязательно фиксируют границы между принятыми — легитимизированными и проверенными — научными методами и подходами, свойственными профильным специалистам, и маргинальными методиками, находящимися в околонаучном пространстве. Ввиду огромной ценности здоровья в любом социуме существует постоянная потребность в получении и понимании научных сведений о самом здоровье, болезнях, их профилактике и лечении. Но в последние десятилетия мы являемся свидетелями новой тенденции в масштабах, способах

и формах популяризации медицинских знаний. Проявлением этой тенденции является резкое возрастание удельного веса материалов, освещающих различные научно-теоретические и прикладные аспекты медицины в неспециализированных СМИ (журналах, газетах и интернет-порталах) и претендующих на экспертизу в рассматриваемых там областях. Однако медицинское образование является одним из самых сложных, требует большого количества узкоспециализированных знаний для правильного понимания и интерпретации такой информации. Вследствие этого в коммуникациях врача и пациента все отчетливее проступает когнитивный диссонанс — противоречия между имеющимися знаниями о здоровье у каждого в данных взаимодействиях и поступающей извне информации по этому вопросу. Именно поэтому при обращении за медицинской помощью возникает постоянный диссонирующий фон, подобный искаженному отражению относительно того, что связано с научно обоснованными рекомендациями и мнениями, просто советами, а даже иногда и учениями альтернативных медицинских «экспертов». В настоящий момент таким диссонирующим фактором становится целое течение, существующее под разными наименованиями параллельно всему научному знанию — паранаука, лженаука, псевдонаука. Существуют некоторые различия между тремя вышеуказанными терминами [15], отвлекаясь от которых, отметим, что пара-, лже- и псевдонаучные представления играют двойную роль в современной науке:

- негативную, т.е. причиняют ущерб, дискредитируя и тормозя фундаментальные и прикладные исследования в ряде отраслей, в том числе и медицине;
- конструктивную, мотивируя специалистов и профессионалов строже формулировать выводы, организовывать доказательную базу в тех или иных направлениях и разработках.

Вместе с тем зачастую сильнее негативная роль, особенно в мифологизируемых массовой культурой убеждениях относительно здорового образа жизни, что наносит больше вреда, чем пользы, вплоть до летального исхода [16]. Диссонанс в таком случае становится тем компонентом познания, который активизирует научную бдительность, если это касается профанации подлинно и проверенно действующих способов и принципов лечения и/или поддержания здоровья.

Вызывающие сомнения и возражения у профессиональных медицинских работников взгляды и утверждения относительно риска возникновения заболеваний, профилактики, диагностики и лечения

получили статус общераспространенных мифов [17]. Некоторые из них собраны специально в своеобразный перечень, где указываются источник таких представлений и степень их достоверности. Вот, например, некоторые из них: «мужчины старше 75 лет могут не обследоваться на рак простаты»; «обследование на рак яичников или груди необязательно, если их не было в истории семьи»; «правило 3 секунд: если еда упала на пол, то, чтобы избежать попадания на нее вредных бактерий, необходимо ее поднять с пола менее чем за три секунды»; «вред от алкоголя минимален, если придерживаться здоровой диеты в питании»; «лучше сломать кость, чем повредить связки, хрящи и сухожилия»; «сломанная однажды кость становится крепче, чем прежде»; «рентген зубов — причина опухоли мозга»; «прививка от гриппа и есть причина гриппа»; «бородавки могут появиться от жаб и лягушек» [16]. Разъяснительная работа врачей, по своей сути, является работой коммуникативного плана, при этом она не может быть исключительно критической и скептически указывать на абсурдность некоторых воззрений, т.к. не все из них ошибочны. Возможность осторожного использования знахарства и народной медицины допускается, например, в фармакологии, при изучении свойств и состава ряда растений с целью получения более эффективных препаратов [18]. Разумеется, следует учитывать и психологический фактор воздействия СМИ, который под влиянием уже сложившегося жанра ТВ-медицины побуждает к самостоятельным выводам и действиям, самолечению. Именно поэтому эффект массового информационного воздействия, которое колоссальным образом усиливается при общении в интернете, формировании сообществ, отстаивающих ряд представлений и идей крайне эмоционально, например так называемые антипрививочные настроения [19, 20] или спид-диссидентство [21, 22], оказывается социальным и политическим вызовом не только общественности, но и профессиональной медицине. Следовательно, когнитивный диссонанс требует регулирования и контроля тех суждений, выводов и заключений, которые игнорируют значимость и ценность уже сложившегося научного мировоззрения.

Одним из факторов диссонанса являются завышенные общественные ожидания от системы здравоохранения. От науки вообще ждут какого-то чуда, невероятного прорыва в технологических достижениях и конструкторских решений, и здесь медицина не исключение: вечная молодость или бессмертие в целом, лекарство от всех болезней и/или стимулирующее скрытые резервы организма. Эти вопросы подогреваются СМИ, вызывают массовый ажиотаж,

как это случилось, например, с исследованиями стволовых клеток, однако волна интереса быстро спала, так как, увы, ожидаемого чуда не произошло [23].

В таких случаях место диссонанса в общественном сознании занимает разочарование, дополняемое недоверием к государственной (и не только) системе здравоохранения в целом, например из-за высокой стоимости препаратов, необходимых в ряде случаев [24], или специфики заболеваний [25], или по причине влияния на индивидуальное мнение информации из интернета. Данные опасения вполне объяснимы масштабными, не только внутригосударственными, но и глобальными экономическими процессами, в которых смешиваются медицинская помощь, извлечение выгоды и получение прибыли. И здесь снова возникают диссонирующие эффекты, перемешиваясь с разочарованием и надеждами, т.к. помогать больным, в конце концов, — исторически главная цель медицины [26].

В чем именно реализуют себя когнитивные факторы, характерные для диссонанса? В том, что касается отбора информации, поступающей в процессе решения сложного вопроса (а вопросы здоровья именно такие), и анализа противоположных суждений или мнений относительно того, что требуется решить. Избирательный подход к информации в целях уменьшения диссонанса получил наименование «селективная экспозиция» [27]. Такой способ применяют все, кто стремится укрепить свою позицию, игнорируя то, что ей противоречит. В качестве примера можно привести людей с зависимостями, склонных отрицать негативное влияние вредных привычек [27], причем современное понимание зависимостей стало более широким, поэтому работа с ними включает и психологический, а не только профильный медицинский компонент [28].

Говоря о специфике отбора информации в целях снижения диссонирующих эффектов, укажем, что наиболее результативным методом, будет именно формально организованная когнитивная коммуникация [29] с профессионалом, который со всей компетентностью и ответственностью разбирается в сути дела. Предлагаемый подход к коммуникативным процессам, рассматривающий врача и пациента в одной системе взаимодействий, имеет ряд важных характерных черт. Прежде всего, это этические параметры [30–33], фиксирующие строгие рамки корректного профессионального поведения; во-вторых, это процедура принятия решения [34, 35] для определения дальнейших шагов; также сюда относятся коммуникативные модели общения [36] и поиск общего языка с помощью особых сформулированных вопросов для обеспечения необ-

ходимой степени доверия и взаимопонимания [37–40]. Такие поступательно оформленные этапы работы системы врач–пациент позволяют регулировать в реальном времени и то, что касается качества медицинской помощи [41], а следовательно, в превентивном режиме контролировать сложнейшую тему, всегда вызывающую широкий общественный резонанс, — тему врачебных ошибок [42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги представленному обзору, можно отметить постоянное присутствие диссонирующего фона, генерируемого СМИ, и выявляющего себя во взаимодействиях представителей профессиональной медицинской среды и пациентов. Здесь оказалось возможным лишь наметить некоторые устойчивые настроения, убеждения и мнения, которые циркулируют в массовом сознании. Затронутые мифы становятся частью повседневной коммуникативной реальности медицинского сообщества, где постоянно присутствует необходимость, с одной стороны, работать с мифологизированными псевдонаучными идеями пациентами, с другой — отстаивать достижения строго организованных научных исследований и находить общий язык с теми, кому нужна помощь, но которые по причине стресса включают защитные реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зимина Э.В., Кочубей А.В., Конаныхина А.К., Наваркин М.В. Отечественная система подготовки и непрерывного профессионального развития специалистов в сфере здравоохранения: swot-анализ // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №4. — С. 445. [Zimina EV, Kochubey AV, Konanykhina AK, Navarkin MV. Russian system of training and continuous professional development of health professionals; swot-analyses. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(4):445. (In Russ).]
2. Комаров Г.А., Комаров С.Г., Рева В.Д., и др. Инновационные технологии дистанционного дополнительного профессионального образования и профессиональной переподготовки управленческих кадров в здравоохранении // *Медицина Кыргызстана*. — 2015. — №4. — С. 4–11. [Komarov GA, Komarov SG, Reva VD, et al. Innovatsionnye tekhnologii distantsionnogo dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya i professional'noj perepodgotovki upravlencheskikh kadrov v zdravookhraneni. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2015;(4):4–11. (In Russ).]
3. Комаров Г.А. Не судите нас строго. Размышления о врачебном самоуправлении // *Стандарты и качество*. — 2015. — №4. — С. 60. [Komarov GA. Ne sudite nas strogo. Razmyshleniya o vrachebnom samoupravlenii. *Standarty i kachestvo*. 2015;(4):60. (In Russ).]
4. Осипова Н.Г., Семина Т.В. Профессиональное выгорание врача как результат воздействия факторов макросферы и микросферы // *Теория и практика общественного развития*. — 2017. — №7. — С. 9–14. [Osipova NG, Semina TV. Professional burnout of a physician as a result of the impact of the macrosphere and microsphere factors. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya*. 2017;(7):9–14. (In Russ).]
5. Балашов А.И., Захаренко Г.А. Зачем открывать закрытое здравоохранение? // *Управленческое консультирование*. — 2018. — №6. — С. 33–40. [Balashov AI, Zakharenko GA. Why to open the closed health care? *Upravlencheskoe konsul'tirovanie*. 2018;(6):33–40. (In Russ).] doi: 10.22394/1726-1139-2018-6-33-40.
6. Семина Т.В. Социальный конфликт «врач-пациент» в современном российском обществе: объективные причины и субъективные факторы // *Вестник Московского университета*. Серия 18: Социология и политология. — 2016. — Т.22. — №1. — С. 84–106. [Semina TV. Social conflict «doctor-patient» in modern Russian society: the objective reasons and subjective factors. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. Ser 18: Sotsiologiya i politologiya. 2016;22(1):84–106. (In Russ).]
7. Винокурова М.А. Иатрогенное поражение: преступление или деликт? // *Виктимология*. — 2017. — №4. — С. 64–70. [Vinokurova MA. Iatrogenia damage: crime or delict? *Viktimologiya*. 2017;(4):64–70. (In Russ).]
8. Семина Т.В. Проблемы правовой ответственности врача в современной России // *Новости сердечно-сосудистой хирургии*. — 2018. — Т.2. — №2. — С. 121–124. [Semina TV. Problems of legal responsibility of a doctor in russia today. *Novosti serdechno-sosudistoj hirurgii*. 2018;2(2):121–124. (In Russ).] doi: 10.24183/2588-0284-2018-2-2-121-124.
9. Hernes BM. *An inside look at naturopathic medicine: a whistleblower's deconstruction and its core principles*. In: *The pseudoscience: the conspiracy against science*. Ed by AB Kaufman, JC Kaufman. Cambridge, 2018. pp. 137–169. doi: 10.7551/mitpress/9780262037426.003.0006.
10. Gorski DH. «Integrative» medicine: integrating quackery with science-based medicine. In: *The pseudoscience: the conspiracy against science*. Ed by AB Kaufman, JC Kaufman. Cambridge, 2018. p. 318. doi: 10.7551/mitpress/9780262037426.003.0014.
11. Unschuld PU. *Traditional chinese medicine*. Heritage and adaptation. Columbia University Press, 2018.

12. Pfeiffer D. *Energetic chinese medicine. A synthesis of pranic healing and chinese medicine*. Books on Demand, 2017.
13. Chevallier A. *Encyclopedia of herbal medicine*. 3rd ed. New York: Doring Kindersley, 2016.
14. Фестингер Л. *Теория когнитивного диссонанса* (Электронная библиотека). — ООО «Издательство «Э»; 2018. [Festinger L. *A theory of cognitive dissonance*: by Leon Festinger published in English by Stanford University Press (Elektronnaya biblioteka). Copyright 1957 by Leon Festinger, renewed 1985. All rights reserved. 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://www.litmir.me/br/?b=599933&p=1>. Ссылка активна на 16.12.2018.
15. Ефремов Ю.Н. *Лженаука, псевдонаука и гипотеза*. В сб. материалов Международной научно-практической конференции, посвященной памяти академика Э.П. Круглякова, проходившей в Санкт-Петербургском государственном университете 21–22 июня 2013 г. «Лженаука в современном мире: медиасфера, высшее образование, школа». / Под ред. С.В. Тихонова (отв. ред.) и др. — СПб.: Изд-во ВВМ; 2013. — С. 30–41. [Efremov YuN. *Lzhenauka, psevdonauka i gipoteza*. In: Sb. materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj pamyati akademika E.P. Kruglyakova, prokhodivshej v Sankt-Peterburgskom gosudarstvennom universitete 21–22 iyunya 2013 g. «Lzhenauka v sovremennom mire: mediasfera, vysshee obrazovanie, shkola». Ed by Tikhonov SV. (otv. red.) i dr. SPb.: Izd-vo VVM; 2013. pp. 30–41. (In Russ).]
16. Daempfle PA. *Good science, bad science, pseudoscience, and just plain bunk: how to tell the difference*. Rowman & Littlefield Publishers; 2014. 280 p.
17. Shapiro N. *Hype: a doctor's guide to medical myths, exaggerated claims and bad advice — how to tell what's real and what's not*. New York; 2018.
18. Gutierrez RM, Gonzalez AM, Hoyo-Vadillo C. Alkaloids from piper: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(2):163–193.
19. Howard J, Rubinstein RD. *The anti-vaccine movement: a litany of fallacy and errors*. In: The pseudoscience: the conspiracy against science. Ed by AB Kaufman, JC Kaufman. Cambridge; 2018. pp. 195–219.
20. Воловикова М.Л., Гончаров А. Е. *Социокультурные условия развития антипрививочных настроений в современном обществе*. В сб. материалов Международной научно-практической конференции, посвященной памяти академика Э.П. Круглякова, проходившей в Санкт-Петербургском государственном университете 21–22 июня 2013 г. «Лженаука в современном мире: медиасфера, высшее образование, школа». / Под ред. С.В. Тихонова (отв. ред.) и др. — СПб.: Изд-во ВВМ; 2013. — С. 177–184. [Volovikova ML, Goncharov AE. *Sotsiokul'turnye usloviya razvitiya antiprivivochnykh nastroyenij v sovremennom obshchestve*. In: Sb. materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj pamyati akademika E.P. Kruglyakova, prokhodivshej v Sankt-Peterburgskom gosudarstvennom universitete 21–22 iyunya 2013 g. «Lzhenauka v sovremennom mire: mediasfera, vysshee obrazovanie, shkola». Ed by Tikhonov SV. (otv. red.) i dr. SPb.: Izd-vo VVM; 2013. pp. 177–184. (In Russ).]
21. Болдырев А.И., Гулак К.Л. *Глобальные заговоры в лженаучных концепциях на примере лженауки в биологии: антиэволюционизм, «спид-диссидентство», движение против ГМО, «неолысенковщина»*. В сб. материалов Международной научно-практической конференции, посвященной памяти академика Э.П. Круглякова, проходившей в Санкт-Петербургском государственном университете 21–22 июня 2013 г. «Лженаука в современном мире: медиасфера, высшее образование, школа». / Под ред. С.В. Тихонова (отв. ред.) и др. — СПб.: Изд-во ВВМ; 2013. — С. 155–162. [Boldyrev AI, Gulak KL. *Global'nye zagovory v lzhenauchnykh kontseptsiyakh na primere lzhenauki v biologii: antievolyutsionizm, «spid-dissidentstvo», dvizhenie protiv GMO, «neolysenkovshchina»*. In: Sb. materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj pamyati akademika E.P. Kruglyakova, prokhodivshej v Sankt-Peterburgskom gosudarstvennom universitete 21–22 iyunya 2013 g. «Lzhenauka v sovremennom mire: mediasfera, vysshee obrazovanie, shkola». Ed by Tikhonov SV. (otv. red.) i dr. SPb.: Izd-vo VVM; 2013. pp. 155–162. (In Russ).]
22. Kalichman SC. *HIV does not cause AIDS: a journey into AIDS denialism*. In: The pseudoscience: the conspiracy against science. Ed by AB Kaufman, JC Kaufman. Cambridge; 2018. pp. 419–439.
23. Maguire G. Therapeutics from adult stem cells and the hype curve. *ACS Med Chem Lett*. 2016;7(5):441–443. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00125.
24. Halpenny GM. High drug prices hurt everyone *ACS Med Chem Lett*. 2016;7(6):544–546. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00139.
25. Кочубей А.В. *Установки студентов вузов в отношении половой жизни и ее безопасности*. В сб. статей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы профессионального педагогического и психологического образования» (20 августа 2017 г., Казань). / Под ред. А.А. Сукиасян (отв. ред.) и др. — Уфа:

- ОМЕГА САЙНС; 2017. — С. 56–57. [Kochubej AV. *Ustanovki studentov vuzov v otnoshenii polovoj zhizni i ee bezopasnosti*. In: Sb. statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferentsii «Aktual'nye problemy professional'nogo pedagogicheskogo i psikhologicheskogo obrazovaniya» (20 avgusta 2017 g., Kazan'). Ed by Sukiasyan AA. (otv. red.) i dr. Ufa: OMEGA SAJNS; 2017. pp. 56–57. (In Russ).]
26. Tiner HJ. *Exploring the history of medicine. From the ancient physicians to genetic engineering*. Portland; 2014. pp. 4–8.
27. Гриффин Эм. *Коммуникация: теории и практики*. Пер. с англ. А.А. Науменко. / Под ред. А.А. Киселевой. — Харьков: Изд-во «Гуманитарный Центр»; 2015. — С. 300–303. [Griffin Em. *Kommunikatsiya: teorii i praktiki*. Translated from English AA Naumenko. Ed by AA Kiseleva. Khar'kov: Izd-vo «Gumanitarnyj Tsentr»; 2015. pp. 300–303. (In Russ).]
28. *The gale encyclopedia of medicine*. 5th ed. Ed by Longe Jaqueline L. Vol. 1. N.-Y.; 2015. pp. 58–63.
29. Шарков Ф.И. *Коммуникология: Энциклопедический словарь-справочник*. 3-е изд. — М., 2013. — 767 с. [Sharkov FI. *Kommunikologiya: Entsiklopedicheskij slovar'-spravochnik*. 3rd ed. Moscow; 2013. 767 p. (In Russ).]
30. Zaidi SH. *Ethics in medicine*. London; 2014. pp. 158–168.
31. Martin JN, Nakayama TK. *Experiencing intercultural communication: an introduction*. 5th ed. N.-Y.; 2014. pp. 379–380.
32. Андреев С.И., Дондокова Б.Б., Односталко М.А. О нарративной этике взаимоотношений врача и пациента // *Военно-медицинский журнал*. — 2017. — Т.338. — №4. — С. 73–74. [Andreev SI, Dondokova BB, Odnostalko MA. On the narrative ethics of the relationship between the doctor and the patient. *Voенno-meditsinskij zhurnal*. 2017;338(4):73–74. (In Russ).]
33. Аветисян Р.Р., Каряева С.К., Абаев А.Б. Этико-психологический аспект проблемы взаимоотношения врача и пациента // *European Social Science Journal*. — 2017. — №9. — С. 403–406. [Avetisyan RR, Karaeva SK, Abaev AB. Ethical and psychological aspect of the problem of the relationship between doctor and patient. *European Social Science Journal*. 2017;(9):403–406. (In Russ).]
34. Talley NJ, Frankum B, Currow D. *Essentials of internal medicine*. 3rd ed. Chatswood; 2015. pp. 18–19.
35. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. Ed by Jameson LJ, et al. N.-Y.; 2018. p. 4.
36. Parillo JE, Dellinger PR. *Critical care medicine principles of diagnosis and management in the adult*. 4th ed. Philadelphia; 2014. pp. 3545–3546.
37. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, et al. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 10th ed. Oxford; 2017. p. 7.
38. USMLE Step 2 CK. Lecture Notes. *Psychiatry, Epidemiology and Ethics*. N.-Y.; 2014. pp. 154–156.
39. *Oxford American Handbook of Clinical Medicine*. 2nd ed. Ed by Flynn JA, Choi MJ, Wooster DL. N.-Y.; 2013. pp. 6–7.
40. Collier J, Longmore M, Amarakone K. *Oxford Handbook of Clinical Specialties*. 9th ed. Oxford; 2013. p. vi.
41. Кочубей А.В. Качество медицинской помощи: теория // *Московский хирургический журнал*. — 2017. — №1. — С. 48 — 52. [Kochubej AV. Kachestvo meditsinskoj pomoshchi: teoriya. *Moskovskij khirurgicheskij zhurnal*. 2017;(1):48–52. (In Russ).]
42. Комаров Г.А., Конаныхина А.К. Медицинская эрратология как фундамент построения системы оценки качества медицинской помощи // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. — 2016. — №5. — С. 33–37. [Komarov GA, Konanykhina AK. Meditsinskaya erratologiya kak fundament postroeniya sistemy otsenki kachestva meditsinskoj pomoshchi. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2016;(5):33–37. (In Russ).]
43. Конаныхина А.К., Комаров Г.А., Кочубей А.В. Право на ошибку: врачебные ошибки глазами врачей и пациентов // *Клиническая практика*. — 2018. — Т.9 — №3. — С. 70–73. [Konanykhina AK, Komarov GA, Kochoubey AV. A room for mistake: views of patients and physicians on medical errors. *J Clin Pract*. 2018;9(3):70–73. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баглюк Сергей Борисович

канд. филос. наук, доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

адрес: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91,

e-mail: driveonsaturday@mail.ru

Касаткина Наталья Станиславовна

канд. мед. наук, доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»;

e-mail: imm@medprofedu.ru



АКАДЕМИЯ
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

Направления подготовки по программам Ординатуры:



Акушерство
и гинекология



Педиатрия



Аллергология
и иммунология



Психиатрия-наркология



Анестезиология
и реаниматология



Рентгенология



Гериатрия



Стоматология
ортопедическая



Кардиология



Стоматология
терапевтическая



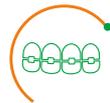
Клиническая
лабораторная
диагностика



Стоматология
хирургическая



Лечебная физкультура
и спортивная медицина



Ортодонтия



Неврология



Терапия



Онкология



Ультразвуковая
диагностика



Организация
здравоохранения и
общественное здоровье



Функциональная
диагностика



Офтальмология



Хирургия

Ординатура в Академии послдипломного образования ФМБА России

Наши преимущества:

- Возможно обучение на бюджетной основе
- Предоставляются социальные карты москвича для проезда на общественном транспорте
- Возможно проживание в общежитии Академии
- Второе образование в период основного обучения по направлению «Организация здравоохранения и общественное здоровье» на льготных условиях для лечебных специальностей

Документы необходимо предоставить лично или доверенным лицом по адресу:

 125371 Москва,
Волоколамское шоссе, д. 91

 Тушинская
автобусы № 2, 210, 266, 741, 777, 930
остановка «Академия коммунального хозяйства»

Подробная информация,
перечень документов
и сроки подачи

 (495) 491 60 92
 www.medprofedu.ru
 ordinatura@medprofedu.ru



ЭНДОКАВИТАЛЬНЫЙ
ОДНОРАЗОВЫЙ
ПРОВОДНИК
ДЛЯ БИОПСИЙНЫХ ИГЛ

Академ^{med}
медтех

+7 495 231 12 86
a-mt.ru



ЧТО ТАКОЕ ПРОВОДНИК
ДЛЯ БИОПСИЙНЫХ ИГЛ?

Это одноразовое изделие, которое крепится к трансректальному или трансвагинальному ультразвуковому датчику и служит проводником для введения иглы в целевую ткань.



GEOTEK[®]
Medikal Ltd.



OR Solution – единое решение для операционной и реанимации

Комплексное решение компании MINDRAY для операционных и палат интенсивной терапии – это надежный, безопасный и экономичный ответ на вопросы, которые могут возникнуть в оперблоке и отделении реанимации. Единое комплексное решение обеспечивает полное взаимодействие между различным оборудованием, его интеграцию в больничную сеть и эффективную работу с клиническими данными.

mindray
healthcare within reach