

ISSN: 2409-2231

ISSN: 2410-1893



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

RESEARCH' n PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 4. №4

2017

Москва / Moscow



РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ"

ФОТОЛОН®

**СОВРЕМЕННЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

ООО "Медфармхим"

119285, г. Москва,
ул. Мосфильмовская, д.4
8-499-726-26-98
fotonlon2007@yandex.ru



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2018 Г.

Наименование мероприятия	Место проведения, организация, ответственная за подготовку и проведение мероприятия (адрес, телефон)	Время проведения (месяц), продолжительность
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии»	г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16/2 Дом ученых РАН НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51 Тел./факс: 8 (499) 164-77-35	8–9 февраля, 2 дня
III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»	г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Рэдиссон-Славянская» МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3 Тел./факс 8 (495) 945-86-49 E-mail: mnioi@mail.ru РУДН Минобрнауки России 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 Тел.: 8 (495) 434-53-00 E-mail: fpkmr@pochta.rudn.ru Российская ассоциация радиологов а/я 107 Тел./факс: 8 (499) 558-02-53 E-mail: info@praesens.ru	31 мая–2 июня, 3 дня
I Онкорadiологический форум	г. Москва ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4 Тел.: 8 (484) 399-30-85 МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 249036, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10 Тел.: (484) 399-30-25 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 Тел.: 8 (495) 945-86-49 Факс: 8(495) 945-80-20 E-mail: mnioi@mail.ru	10–12 сентября, 2 дня
III международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба	г. Обнинск Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 249036, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10 Тел.: 8 (484) 399-30-25 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru	Октябрь, 2 дня

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

Produced with the support of the National Medical Radiology Research Centre
of the Ministry of Health of the Russian Federation

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.),
Prof., Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Ph.D., Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Ph.D., Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Ph.D., Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova,
Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuri V. Samsonov,
Ph.D., Ass Prof, Moscow, Russia

Index 58005
Agency «Rospechat» catalog «STI»
Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1 Vladimirskaia,
111401, Moscow, Russia

EDITORIAL OFFICE

3, 2 Botkinsky proezd,
125284, Moscow, Russia
E-mail: info@rpmj.ru
Pfone +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 30.11.2017

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova,
Dr. Sci. (Med.), Ass Prof, Moscow,
Russia
Boris Ya. Alekseev,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Vsevolod N. Galkin,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia
Oleg V. Gridnev,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Leonid Yu. Morgunov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Rainer Rienmueller,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Graz, Austria
Yuri S. Romanko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia
Nadezhda I. Rozhkova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Inna A. Tulina,
Ph.D., Moscow, Russia
Mikhail Yu. Val'kov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Arkhangelsk,
Russia
Aleksandar M. Vuksanovic,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Beograd, Serbia
Sergey K. Yarovoi,
Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Evgeniy A. Yumatov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Registered by
the Federal Service for Supervision
of Communications, Information
Technology
and Communications.
PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

Founders:
Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

EDITORIAL COUNCIL

Petr V. Glybochko,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Moscow, Russia
Nikolay G. Goncharov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Jie He,
MD, PhD, Beijing, China
Leri Kurashvili,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia
Jochen Neuhaus,
Ph.D., Ass. Prof., Leipzig, Germany
Sergey A. Rodin,
Ph.D., Ass Prof, Stockholm, Sweden
Andrei P. Seltsovskiy,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia
Veronica I. Skvortsova,
Dr. Sci. (Med.), Prof, Moscow, Russia

Designer: Sergei Khodosov

Translator: Elena A. Kirpa-Ivanova



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Издаётся при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий
для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д.
академик РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.
д.м.н., проф., Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский А.С.
к.м.н., Москва, Россия

Нюшко К.М.
к.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,
к.м.н., Москва, Россия

Сальникова Л.Е.
д.б.н., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.
к.м.н., доцент, Москва, Россия

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А.Ю.
д.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г.Р.
д.м.н., доцент, Москва, Россия
Алексеев Б.Я.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Вальков М.Ю.,
д.м.н., проф., Архангельск, Россия
Виксанович А.
д.м.н., проф., Белград, Сербия
Галкин В.Н.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Гриднев О.В.
д.м.н., Москва, Россия
Моргунов Л.Ю.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Райенмюллер Р.
д.м.н., проф., Грац, Австрия
Рожкова Н.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Романко Ю.С.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Ромих В.В.,
Москва, Россия
Тулина И.А.,
к.м.н., Москва, Россия
Юматов Е.А.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Яровой С.К.,
д.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Глыбочко П.В.,
академик РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия
Гончаров Н.Г.,
д.м.н., проф., Москва, Россия
Родин С.А.
к.м.н., доцент, Стокгольм, Швеция
Неухаус Йохен
д.м.н., проф., Лейпциг, Германия
Сельцовский А.П.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Скворцова В.И.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Курашвили Ю.Б.
д.м.н., проф., Москва, Россия
Хе Чжи,
д.м.н., проф., Пекин, Китай

Дизайнер: Ходосов С.И.

Переводчик: Кирпа-Иванова Е.А.

Подписной индекс 58005
Агентство «Роспечать»,
Каталог «НТИ»
Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, 31 стр. 2

АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, дом 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

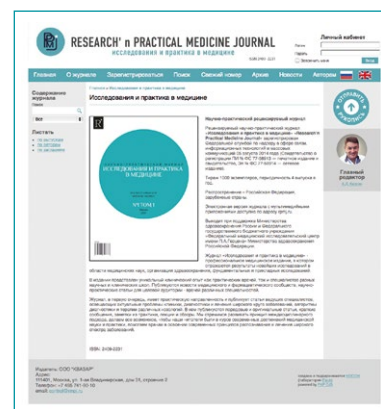
Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515 Москва,
ул. Академика Королева, 13.
Подписано в печать 30.11.2017

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание
Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз, ежеквартально.
Цена свободная.

Учредители:
Каприн А.Д.
Костин А.А.
Казьменко Е.В.

За достоверность сведений,
указанных в рекламных
объявлениях, ответственность
несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может
не совпадать с мнением авторов.



Original Articles

Urology

- Laparoscopic plastic with primary strictures
of the ureteropelvic segment
*N.V.Polyakov, N.G.Keshishev, Sh.Sh.Gurbanov, M.V.Grigoryeva, L.D.Arustamov,
A.V.Kazachenko, B.Ya.Alekseev* 10

- Immunological reactivity in patients with urological profile
under combined therapy
*A.V.Esipov, A.A.Kostin, A.G.Kochetov, A.S.Esipov, V.V.Parshin,
O.Yu.Dmitrieva* 18

Obstetrics and Gynecology

- Stroke and pregnancy: the main risk factors
G.K.Taitubayeva, I.A.Gribacheva, E.V.Petrova, T.F.Popova 27

Cardiovascular Surgery

- Extracranial non-atherosclerotic pathology of the carotid artery in the
causes of acute ischemic stroke
*I.P.Dudanov, S.V.Ordynets, I.A.Lukinskiy, B.C.Abuazab, V.V.Akhmetov,
A.A.Shabonov, O.P.Verbitskiy* 35

Sports Medicine

- Experience of using a non-selective beta-blocker in complex therapy
of repolarization disorders in young athletes
A.Yu.Tikhomirov, O.V.Minayaeva, T.V.Tikhomirova 50

Rehabilitation Medicine

- Exercise therapy on unstable support and hydrokinetic therapy
in the rehabilitation of patients with back pain
E.V.Filatova, O.A.Boulakh, E.V.Polkovnikova, N.M.Privalova, Kh.M.Malaev 58

Bioinformatics

- Diagnosis and prediction of cholecystitis development on the basis
of neural network analysis of risk factors
V.A.Lazarenko, A.E.Antonov 67

Reviews

- Laminins in colorectal cancer:
expression, function, prognostic power
and molecular mechanisms
S.Rodin, D.V.Maltseva 73

- Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory
prostate cancer
A.A.Kostin, A.G.Muradyan, A.O.Tolkachev, S.V.Popov 79

- Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women
with internal genital endometriosis
A.M.Medzhidova, A.E.Esedova 89

- Modern approaches to the diagnosis and treatment of nonischemic
(arterial) priapism
S.K.Yarovoi, R.A.Khromov, O.V.Dzhalilov 99

Оригинальные статьи

Урология

Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах
лоханочно-мочеточникового сегмента

*Н. В. Поляков, Н. Г. Кешишев, Ш. Ш. Гурбанов, М. В. Григорьева, Л. Д. Арустамов,
А. В. Казаченко, Б. Я. Алексеев* 10

Иммунологическая реактивность у больных урологического профиля
при комбинированной терапии

*А. В. Есипов, А. А. Костин, А. Г. Кочетов, А. С. Есипов, В. В. Паршин,
О. Ю. Дмитриева* 18

Акушерство и гинекология

Инсульт и беременность: основные факторы риска

Г. К. Тайтубаева, И. А. Грибачева, Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова 27

Сердечно-сосудистая хирургия

Экстракраниальная неатеросклеротическая патология сонной
артерии в причинах развития острого ишемического инсульта

*И. П. Дуданов, С. В. Ордынец, И. А. Лукинский, Б. С. Абузаб,
В. В. Ахметов, А. А. Шабонов, О. П. Вербицкий* 35

Спортивная медицина

Опыт использования неселективного бета-блокатора в комплексной
терапии нарушений реполяризации у юных спортсменов

А. Ю. Тихомиров, О. В. Миняева, Т. В. Тихомирова 50

Восстановительная медицина

ЛФК на нестабильной опоре и гидрокинезотерапия в реабилитации
пациентов с болями в спине

Е. В. Филатова, О. А. Булах, Е. В. Полковникова, Н. М. Привалова, Х. М. Малаев 58

Биоинформатика

Диагностика и прогнозирование вероятности возникновения
холецистита на основе нейросетевого анализа факторов риска

В. А. Лазаренко, А. Е. Антонов 67

Обзоры

Ламинины в колоректальном раке: экспрессия, функции,
прогностическая значимость и молекулярный механизм действия
(Статья на английском языке)

С. А. Родин, Д. В. Мальцева 73

Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-
рефрактерного рака предстательной железы

А. А. Костин, А. Г. Мурадян, А. О. Толкачев, С. В. Попов 79

Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин
с внутренним генитальным эндометриозом

А. М. Меджидова, А. Э. Эседова 89

Современные подходы к диагностике и лечению неишемического
(артериального) приапизма

С. К. Яровой, Р. А. Хромов, О. В. Джалилов 99

	Therapy of type 2 diabetes mellitus in elderly patients: risks and prospects <i>L.Yu.Morgunov</i>	110
Clinical Case Reports	First Russian experience of using Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography (CE-IIOUS) in the treatment of liver lesions <i>D.V.Sidorov, S.O.Stepanov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, L.A.Mitina, O.V.Guts, A.G.Isaeva</i>	125
	Prostate cancer with a high baseline PSA level after combined treatment <i>A.T.Asratov, A.S.Kalpinskiy, I.A.Taraki, Yu.V.Samsonov, A.A.Kostin</i>	133
	«Saving» a two-stage liver resection by the ALPPS type <i>D.V.Sidorov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, A.G.Isaeva</i>	143
Health Organization	Sociological aspects of implementation of information and telecommuni- cation technologies in dentistry <i>A.A.Kalininskaya, Ya.V.Morozova, D.S.Terentyeva</i>	149
	Medical services or medical care – an urgent issue for public health institutions <i>E.V.Pesennikova, O.V.Gridnev, S.S.Kuchits</i>	156

	Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы <i>Л. Ю. Моргунов</i>	110
Клинические наблюдения	Первый российский опыт интраоперационной ультразвуковой навигации с контрастным усилением при выполнении резекций печени по поводу злокачественных опухолей <i>Д. В. Сидоров, С. О. Степанов, М. В. Ложкин, Л. О. Петров, Л. А. Митина, О. В. Гуц, А. Г. Исаева</i>	125
	Рак предстательной железы с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена после комбинированного лечения <i>А. Т. Асратов, А. С. Калпинский, И. А. Тараки, Ю. В. Самсонов, А. А. Костин</i>	133
	«Спасительная» двухэтапная резекция печени по типу ALPPS <i>Д. В. Сидоров, М. В. Ложкин, Л. О. Петров, А. Г. Исаева</i>	143
Организация здравоохранения	Социологические аспекты внедрения информационно-телекоммуникационных технологий в стоматологии <i>А. А. Калининская, Я. В. Морозова, Д. С. Терентьева</i>	149
	Медицинские услуги или медицинская помощь — актуальный вопрос для государственных учреждений здравоохранения <i>Е. В. Песенникова, О. В. Гриднев, С. С. Кучиц</i>	156



ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИКА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ СТРИКТУРАХ ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА

Н.В.Поляков, Н.Г.Кешишев, Ш.Ш.Гурбанов, М.В.Григорьева, Л.Д.Арустамов, А.В.Казаченко, Б.Я.Алексеев

НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Резюме

Определение показаний к выполнению реконструктивно-пластических оперативных вмешательств при стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) является сложной задачей. При принятии некорректного решения проведенное лечение может быть неэффективным. Функциональная и анатомическая сохранность почки в значительной мере может повлиять на исход операции.

Цель исследования. Оценка эффективности лапароскопической пластики стриктур ЛМС в зависимости от анатомо-функционального состояния ипсилатеральной почки.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 134 пациентов, которым за период с 2012 по 2015 гг. были выполнены различные виды реконструктивных оперативных вмешательств по поводу стриктуры ЛМС: лоскутная пластика ЛМС по Calp de Virde, уретеропиелоанастомоз по Андерсену–Хайнцу и антевазальный уретеропиелоанастомоз.

Для анализа эффективности проведенного лечения в пред- и послеоперационном периоде оценивали следующие параметры: наличие болевого синдрома, наличие пиелозктазии, функциональное состояние почечной паренхимы (по данным радиоизотопной ренографии), отсутствие рецидива стриктуры ЛМС.

Результаты. Общая эффективность лапароскопической реконструкции ЛМС составила 94,7%. Результаты лечения не зависели от выбранной методики оперативного вмешательства. При этом эффективность проведенного лечения зависела от исходного дефицита функции почки: наилучшие результаты лечения отмечены у пациентов с дефицитом функции почки менее 25%, а доля неэффективных вмешательств была наиболее высока среди пациентов с дефицитом более 75%. Степень дилатации лоханки в послеоперационном периоде также была ассоциирована с предоперационными показателями дефицита функции почки, это может быть обусловлено наличием атонии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС).

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы продемонстрировали высокую эффективность лапароскопической пластики ЛМС. Эффективность лечения определяется своевременностью выполнения вмешательства. В качестве основного прогностического критерия эффективности предстоящего вмешательства следует рассматривать степень дефицита функции почки.

Ключевые слова:

пластика ЛМС, стриктуры ЛМС, лапароскопические вмешательства на верхних мочевых путях, лоскутная пластика ЛМС по Calp de Virde, пластика ЛМС по Андерсену–Хайнцу, антевазальный уретеропиелоанастомоз

Оформление ссылки для цитирования статьи

Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Гурбанов Ш.Ш., Григорьева М.В., Арустамов Л.Д., Казаченко А.В., Алексеев Б.Я. Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 10-17. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-1

Для корреспонденции

Гурбанов Шамиль Шукурович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4
E-mail: gurbanovsh@gmail.com

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 23.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

LAPAROSCOPIC PLASTIC WITH PRIMARY STRICTURES OF THE URETEROPELVIC SEGMENT

N.V.Polyakov, N.G.Keshishev, Sh.Sh.Gurbanov, M.V.Grigoryeva, L.D.Arustamov,
A.V.Kazachenko, B.Ya.Alekseev

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 51/4, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Determination of indications for performing reconstructive and plastic surgical interventions in stricture of UPS is a difficult task. When making an incorrect decision, the treatment can be ineffective. Functional and anatomical preservation of the kidney can significantly affect the outcome of the operation.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of laparoscopic plastic surgery of stricture of UPS, depending on the anatomical and functional state of the ipsilateral kidney.

Material and method. The results of treatment of 134 patients, who underwent for the period from 2012 to 2015 the different types of reconstructive surgical interventions for stricture of the pelvic-ureteral segment (Calp de Virde scrappy plastic surgery, Andersen-Heinz ureteropyelostomy, and antineoplastic ureteropyelostomy), were analyzed. To analyze the effectiveness of the treatment, in the pre- and postoperative period, the following parameters were evaluated: the presence of pain syndrome, the presence of pyelocaliectasis, the functional state of the renal parenchyma (according to radioisotope renography), and the absence of recurrence of the UPS stricture.

Result. The overall efficacy of laparoscopic UPS reconstruction was 94.7%. The results of treatment did not depend on the chosen technique of operative intervention. In this case, the effectiveness of the treatment was dependent on the initial deficiency of kidney function: the best results were seen in patients with kidney function deficiency of less than 25%, and the proportion of ineffective interventions was highest among patients with a deficit of more than 75%. The degree of dilatation of the pelvis in the postoperative period was also associated with preoperative indicators of kidney function deficiency, this may be due to the presence of cup-pelvis-plating system atony.

Conclusion. Thus, the results of our work demonstrated the high efficiency of laparoscopic plastics of UPS. The effectiveness of treatment is determined by the timeliness of the intervention. As a basic prognostic criterion for the effectiveness of the forthcoming intervention, the degree of deficiency of the kidney function should be considered.

Keywords:

UPS plastic surgery, UPS stricture, laparoscopic interventions on the upper urinary tract, UPS flap plastic by Calp de Virde, UPS plastic by Andersen-Heinz, antevasal ureteropyelostomy

For citation

Polyakov N.V., Keshishev N.G., Gurbanov Sh.Sh., Grigoryeva M.V., Arustamov L.D., Kazachenko A.V., Alekseev B.Ya. Laparoscopic plastic with primary strictures of the ureteropelvic segment. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 10-17. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-1

For correspondence

Shamil Sh. Gurbanov, PhD, senior researcher, Department of Endourology, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 51/4, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia. E-mail: gurbanovsh@gmail.com

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 23.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), обусловленная функциональными либо анатомическими нарушениями транспортировки мочи из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в мочеточник, является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Врожденная анатомическая обструкция пиело-уретрального соустья может быть обусловлена следующими причинами: наличие фиброза стенки мочеточника, добавочного перекрестного сосуда, полипов слизистой, а также высокое отхождение мочеточника от лоханки [1–3]. Нередко нарушение пассажа мочи может быть обусловлено уродинамическими изменениями в верхних мочевыводящих путях (ВМП) [1, 4–7].

До недавнего времени пластические операции на ЛМС относились к разряду сложных вмешательств, так как выполнялись лишь открытым способом. В начале 80-х годов XX в. появились первые публикации, посвященные возможности эндоскопической коррекции ЛМС. Так, в 1983 г. J.E. Wickham и M.J. Kellet сообщили о своем опыте выполнения эндопиелотомии перкутанным доступом у троих пациентов [8]. Однако последующие исследования показали, что эндопиелотомия может быть эффективна лишь при непротяженных стриктурах ЛМС [9–15]. Эффективность эндоскопических вмешательств, по данным различных авторов, варьирует в пределах 32–76% и, конечно же, зависит от протяженности, локализации и характера стриктуры [16, 17].

Бурное развитие эндоскопического оборудования послужило поводом к активному внедрению в клиническую практику эндовидеохирургических методов выполнения реконструктивных операций на ВМП. В связи с совершенствованием и отработкой техники выполнения подобных вмешательств практикующие урологи все чаще предпочитают открытым вмешательствам лапароскопическую пластику ЛМС, которая характеризуется меньшей инвазивностью и сравнительно более короткими сроками реабилитации [18–21]. По данным различных авторов, эффективность лапароскопических пластик ЛМС составляет более 90% (табл. 1).

Однако крайне дискуссионным остается вопрос о выборе показаний к выполнению реконструктивно-пластических операций при стриктурах ЛМС. Во всех ли случаях оправданы подобные вмешательства? Так, нередко не учитываются анатомо-функциональные особенности почечной единицы, особенно если у пациента по причине длительности заболевания имеется значительный дефицит секреторной активности почечной паренхимы в сочетании с выраженной атонией ЧЛС. В таких случаях выполненное оперативное вмешательство не приводит к ожидаемому результату.

Все вышеизложенное определило актуальность данной проблемы и послужило причиной анализа отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций на пиело-уретральном соустье.

Цель данного исследования — оценка эффективности лапароскопической пластики стриктур ЛМС в зависимости от анатомо-функционального состояния ипсилатеральной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для данного исследования послужили наши собственные результаты лечения 134 пациентов (78 женщин и 56 мужчин), которым за период с 2012 по 2015 гг. были выполнены различные виды реконструктивных оперативных вмешательств по поводу стриктуры ЛМС (табл. 2).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 58 лет (медиана 28,7). Из особенностей следует отметить, что у 13 пациентов на момент госпитализации имелись нефростомические дренажи и у 11 были диагностированы камни почек от 6 до 25 мм (медиана 13,6 мм). Непосредственно до реконструкции ЛМС 5 больным выполнена перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ). У 6 пациентов с относительно небольшими размерами чашечковых камней и у 1 с резидуальным фрагментом было принято решение выполнить вмешательства по эрадикации конкрементов после пластики ЛМС. Следует отметить, что при отсутствии осложнений после ПНЛ реконструк-

Таблица 1. Эффективность лапароскопических пластик ЛМС [12, 17, 20–22]
Table 1. The effectiveness of laparoscopic plastic of UPS [12, 17, 20–22]

Авторы	Число пациентов	Эффективность, %
Klingler H.C. et al., 2003	25	96
Zhang X. et al., 2006	56	98,2
Bansal P. et al., 2011	28	92,8
Abdel-Karim A.M. et al., 2016	24	91,7

цию пиело-уретрального соустья выполняли в среднем через 7–8 дней.

Все операции выполняли под эндотрахеальной анестезией лапароскопическим доступом в интегрированной операционной OR1 (Karl Storz). В зависимости от используемой методики пластической реконструкции все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n = 34) — лоскутная пластика ЛМС по Calp de Virde, 2-я группа (n = 59) — уретеропиелоанастомоз по Андерсену-Хайнцу и 3-я группа (n = 41) — антевазальный уретеропиелоанастомоз (табл. 3). Все вмешательства заканчивались установкой внутреннего мочеточникового стента сроком на 6–8 нед.

По степени дефицита функции почки все пациенты также были разделены на три подгруппы в следующих интервалах: менее 25%, 25–50% и более 50%. На основании результатов предоперационного обследования отмечена вариация толщины почечной паренхимы на стороне поражения, медиана которой составила 12,3 мм.

Контрольное обследование пациентов проводили в сроки 6, 12 мес и далее — 1 раз в год.

Максимальный срок наблюдения составил 3 года у 98 больных (73,1%), средний — $2,6 \pm 0,8$ года.

Прогностическими критериями эффективности проведенного лечения были следующие параметры: исчезновение болевого синдрома, уменьшение степени пиелозктазии, стабилизация или улучшение функционального состояния почечной паренхимы по данным радиоизотопной ренографии и отсутствие рецидива стриктуры ЛМС.

Статистические расчеты выполняли в программе Statistica 6. Для описания данных использованы медиана, минимум, максимум. Для анализа зависимости эффективности лечения от метода оперативного вмешательства использовали критерий хи-квадрат. Для анализа корреляционных взаимосвязей применяли непараметрический критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая, что основным показателем эффективности оперативного вмешательства по поводу стриктуры ЛМС является улучшение либо стабилизация

Таблица 2. Общая характеристика группы больных со стриктурой ЛМС (n = 134)
Table 2. General characteristics of a group of patients with stricture of UPS (n = 134)

Параметр	Показатель	Значение
Возраст больных	Медиана (мин–макс.), лет	28,7 (18–58)
Мужчины	Абсолютный (относительный, %)	56 (41,8)
Женщины	Абсолютный (относительный, %)	78 (58,2)
Инфекция ВМП	Абсолютный (относительный, %)	44 (32,8)
Сочетание стриктуры ЛМС и нефролитиаза	Абсолютный (относительный, %)	11 (8,2)
Наличие нефростомического дренажа	Абсолютный (относительный, %)	13 (9,7)
Пиелозктазия	Медиана (мин.–макс.), мм	43,8 (22–71)
Дефицит функции почки	Медиана (мин.–макс.), %	41,6 (18–79)
Толщина паренхимы	Медиана (мин.–макс.), мм	12,3 (9–18)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от методики выполненной операции
Table 3. Patient distribution depending on the procedure of the performed operation

Методика операции	Абсолютный показатель	Относительный показатель, %
Calp de Virde (1-я группа)	34	25,4
Андерсен-Хайнц (2-я группа)	59	44
Антевазальный уретеропиелоанастомоз (3-я группа)	41	30,6

функционального состояния почки [3, 22–27], абсолютные и относительные показатели количества положительных результатов каждой из примененных методик представлены в зависимости от исходных данных радиоизотопной ренографии (табл. 4).

Различия между результатами лечения, в зависимости от метода операции, были недостоверными ($p > 0,05$). Наилучшие результаты лечения отмечены у пациентов с дефицитом функции почки менее 25%. При дефиците более 50% эффективность составила 82,6% (19 из 23). Наибольший процент неэффективных вмешательств (66,6%) был отмечен среди пациентов с дефицитом более 75%. Отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между эффективностью операции и степенью дефицита функции почки ($r = -0,645$, $p < 0,05$).

В результате проведенного оперативного лечения уменьшение степени болевого синдрома было отмечено у 121 (90,3%) больного. У остальных пациентов сохранялись периодические тупые ноющие боли в поясничной области на стороне поражения. Мы считаем, что эти симптомы не всегда были обусловлены болезнью самой почки, и оценка данного параметра, конечно же, носила субъективный характер (табл. 5).

Степень пиелэктазии оценивали через 3 ч после удаления внутреннего стента. В 128 (95,5%) случаях, несмотря на выполненную реконструкцию ЛМС, сохранялась дилатация ЧЛС ипсилатеральной почки. Причем у 80 больных (62,5%) расширение лоханки

было больше исходного размера, у 30 (23,4%) — оставалось практически неизменным и у 18 (14%) — отмечалось некоторое уменьшение степени пиелэктазии. Контрольное обследование через 3 мес показало сокращение лоханки на стороне операции приблизительно в 2 раза у 75 (55,9%) пациентов. При последующем наблюдении отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между степенью дилатации лоханки в послеоперационном периоде и исходным дефицитом функции почки на стороне поражения ($r = 0,71$, $p < 0,05$). Сохраняющаяся пиелэктазия у больных в отдаленные сроки после операции, вероятнее всего, была обусловлена атонией ЧЛС и, как следствие, нарушением эвакуаторной функции ВМП. В последующем отдаленные результаты лечения этих больных оценивали на основании данных радиоизотопной ренографии либо динамической нефросцинтиграфии (табл. 5).

У 6 пациентов при дальнейшем наблюдении диагностирован рецидив стриктуры ЛМС. Это были больные с начальным дефицитом функции почки $>50\%$ (4 пациента) и $>40\%$ (2 пациента), у которых в послеоперационном периоде было отмечено значительное ухудшение функции почки (табл. 5). Всем больным был установлен нефростомический дренаж с последующей эндопиелотомией не ранее чем через 6 мес после пластики ЛМС.

Таким образом, общая эффективность лапароскопической реконструкции ЛМС составила 94,7% (127 из 134).

Таблица 4. Абсолютное и относительное количество пациентов с положительными результатами лечения в зависимости от исходной степени дефицита функции почки

Table 4. Absolute and relative number of patients with positive treatment outcomes, depending on the initial degree of kidney function deficiency

Параметры	<25%	25–50%	>50%
1-я группа (n = 34)	10 из 10 (100%)	16 из 17 (94%)	6 из 7 (85,7%)
2-я группа (n = 59)	19 из 19 (100%)	29 из 30 (96,6%)	8 из 10 (80%)
3-я группа (n = 41)	15 из 15 (100%)	18 из 20 (90%)	5 из 6 (83,3%)

Таблица 5. Результаты лапароскопической пластики ЛМС

Table 5. Results of laparoscopic plastics of UPS

Параметр	Абсолютный показатель	Относительный показатель, %
Уменьшение болевого синдрома	121	90,3
Уменьшение дилатации ЧЛС	105	78,3
Стабилизация или улучшение функции почки	127	94,7
Отсутствие рецидива стриктуры ЛМС	128	95,5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день лапароскопическая пластика является общепринятым в мировом сообществе золотым стандартом реконструктивных операций при стриктурах ЛМС. Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы — в каких случаях необходимо выполнять реконструкцию, в каких достаточно динамического наблюдения и когда показана оргауноносящая операция. Полученные нами данные продемонстрировали высокую эффективность лапароскопической пластики ЛМС (94,7%). Своевре-

менно предпринятое оперативное вмешательство позволяет достигнуть максимального количества положительных результатов лечения у пациентов с гидронефротической трансформацией, обусловленной стриктурой ЛМС, либо наличием добавочного сосуда почки. Основным прогностическим критерием эффективности предстоящей операции следует считать степень дефицита функции почки. Следует отметить, что при дефиците функции почки более 50% возрастает число неэффективных вмешательств, а при дефиците более 75% показания к выполнению реконструкции ЛМС должны определяться индивидуально.

Список литературы

- Kletscher BA, Segura JW. Surgical management of UPJ obstruction in adults. AUA Update Series 1996; XV: lesson 18.
- Kausik S, Segura JW. Surgical management of ureteropelvic junction obstruction in adults. Int Braz J Urol. 2003 Jan-Feb; 29 (1): 3–10. Available at: http://www.brazjurol.com.br/january_february_2003/Kausik_ing_03_10.htm
- Nishi M, Matsumoto K, Fujita T, Iwamura M. Improvement in Renal Function and Symptoms of Patients Treated with Laparoscopic Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction with Less Than 20% Split Renal Function. J Endourol. 2016 Nov;30 (11):1214–1218. DOI: 10.1089/end.2016.0553
- Мартов А.Г., Гурбанов Ш.Ш., Мудрая И.С. Оценка сократительной функции верхних мочевыводящих путей методом многоканальной импедансной уретерографии до и после эндоуретеропиелотомии. Урология. 2009; 4: 25–30.
- Мартов А.Г., Гурбанов Ш.Ш., Токарева Е.В., Щербинин С.Н., Корниенко С.И. Сравнительная оценка результатов магнитно-резонансной урографии и других методов исследования у пациентов с ятрогенным повреждением мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента. Урология. 2009; 3: 7–12.
- Павлов А.Ю., Пугачев А.Г., Поляков Н.В., Лисенок А.А. Прогностическое значение метода оперативного лечения гидронефроза у детей. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов. Материалы пленума, Тюмень, 24–27 мая 2005 г., с. 147–148.
- Павлов А.Ю., Поляков Н.В., Игнашин Н.С., Голованов С.А. Алгоритм диагностики и лечения обструктивных уropатий верхних мочевых путей у детей и подростков. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов. Материалы пленума, Тюмень, 24–27 мая 2005 г., с. 148–149.
- Wickham JE, Kellet MJ. Percutaneous pyelolysis. Eur Urol 1983; 9 (2): 122–124
- Мартов А.Г., Кваша В.И. Перкутанная эндопиелотомия. Урология и нефрология. 1990; 6: 22–25.
- Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Салюков Р.В., Гущин Б.Л., Чернов Н.А. Рентгеноэндоскопические методы лечения стриктур верхних мочевыводящих путей (обзор литературы). Урология. 2000; 1: 38–43.
- Chen WN, Ye XJ, Liu SJ, Xiong LL, Huang XB, Xu T, Wang XF. Comparison of three surgical methods of ureteropelvic junction obstruction in therapeutic effect and complication. Beijing Da Xue Xue Bao. 2016 Oct 18;48 (5):817–821. (In Chinese)
- Corbett HJ, Mullassery D. Outcomes of endopyelotomy for pelviureteric junction obstruction in the paediatric population: A systematic review. J Pediatr Urol. 2015 Dec;11 (6):328–36. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.08.014
- Lai WR, Stewart CA, Thomas R. Technology Based Treatment for UreteroPelvic Junction Obstruction. J Endourol. 2017 Apr;31 (S1): S59–S63. DOI: 10.1089/end.2016.0592.
- Мартов А.Г., Гурбанов Ш.Ш., Степанов В.С., Корниенко С.И. Рентгеноэндоскопическая диагностика и лечение ятрогенных повреждений верхних мочевыводящих путей. Урология. 2009; 2: 25–32.
- Забинов К.И., Яровой С.К. Антибактериальная профилактика при эндоскопических оперативных вмешательствах в урологии. Consilium medicum. 2010; 12 (7): 51–54.
- Бондаренко С.Г. Дифференцированный подход к выбору способа малоинвазивной хирургической коррекции гидронефроза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007, 27 с.
- Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Шибалиев Р.Г. Эндоскопические вмешательства при стриктурах верхних мочевыводящих путей. Первый Российский конгресс по эндоурологии: тезисы докладов. М., 2008, с. 83–85.
- Bansal P, Gupta A, Mongha R, Narayan S, Kundu AK, Chakraborty SC, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches- a single centre experience of three years. J Minim Access Surg. 2008 Jul; 4 (3): 76–9.
- Iwamura M, Soh S, Irie A, Kadowaki K, Matsusita Y, Fujioka T, Baba S. Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: outcome of initial 12 procedures. Int J Urol 2004; 11 (7): 449–55. DOI: 10.1111/j.1442–2042.2004.00830.x
- Juliano RV, Mendonca RR, Meyer F, Rubinstein M, Lasmar MT, Korkes F, et al. Long-term outcome of laparoscopic pyeloplasty: multicentric comparative study of techniques and accesses. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011 Jun;21 (5):399–403. DOI: 10.1089/lap.2010.0281.

21. Abdel-Karim AM, Fahmy A, Moussa A, Rashad H, Elbadry M, Badawy H, Hammady A. Laparoscopic pyeloplasty versus open pyeloplasty for recurrent ureteropelvic junction obstruction in children. *J Pediatr Urol.* 2016 Dec;12 (6):401.e1–401.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.06.010
22. Schlomer BJ, Smith PJ, Barber TD, Baker LA. Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: a contemporary cohort. *J Pediatr Urol.* 2011 Jun; 7 (3): 373–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.020.
23. El-Hout Y, Licht C, Pippi Salle JL, Ngan BY, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Farhat WA. Hypertension in children with poorly functioning unilateral kidney: predictors of resolution after nephrectomy. *BJU Int.* 2010 Nov;106 (9):1376–80. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09308.x
24. Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, Guazzoni G, Buffi N,

- Peters CA, et al. Robot-assisted laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2014 Feb;65 (2):430–52. DOI: 10.1016/j.euro.2013.06.053.
25. Wagner M, Mayr J, Häcker FM. Improvement of renal split function in hydronephrosis with less than 10% function. *Eur J Pediatr Surg.* 2008 Jun;18 (3):156–9. DOI: 10.1055/s-2008-1038445
26. Bansal R, Ansari MS, Srivastava A, Kapoor R. Long-term results of pyeloplasty in poorly functioning kidneys in the pediatric age group. *J Pediatr Urol.* 2012 Feb;8 (1):25–8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.12.012
27. Ortopamuk H, Naldoken S, Tekdogan UY, Aslan Y, Atan A. Differential renal function in the prediction of recovery in adult obstructed kidneys after pyeloplasty. *Ann Nucl Med.* 2003 Dec;17 (8):663–8.

References

1. Kletscher BA, Segura JW. Surgical management of UPJ obstruction in adults. *AUA Update Series* 1996; XV: lesson 18.
2. Kausik S, Segura JW. Surgical management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Int Braz J Urol.* 2003 Jan-Feb; 29 (1): 3–10. Available at: http://www.brazjurol.com.br/january_february_2003/Kausik_ing_03_10.htm
3. Nishi M, Matsumoto K, Fujita T, Iwamura M. Improvement in Renal Function and Symptoms of Patients Treated with Laparoscopic Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction with Less Than 20% Split Renal Function. *J Endourol.* 2016 Nov; 30 (11): 1214–1218. DOI: 10.1089/end.2016.0553
4. Martov AG, Gurbanov ShSh, Mudraya IS. Estimation of the contractile function of the upper urinary tract by multichannel impedance ureterography before and after endoureteropyelotomy *Urology.* 2009; 4: 25–30. (In Russian).
5. Martov AG, Gurbanov ShSh, Tokareva EV, Scherbinin SN, Kornienko SI. Comparison of the results of MR-uography and other examination methods in patients with iatrogenic injuries of the ureter and pelvioureteral segment. *Urology.* 2009; 3: 7–12. (In Russian).
6. Pavlov AYU, Pugachev AG, Polyakov NV, Lisenok AA. Prognosticheskoe znachenie metoda operativnogo lecheniya gidronefroza u detei [Prognostic value of the method of surgical treatment of hydronephrosis in children]. In: The Plenum of the Russian society of urology. Materials of the Plenum. Tyumen, 24–27 May 2005, pp. 147–148. (In Russian).
7. Pavlov AYU, Polyakov NV, Ignashin NS, Golovanov SA. Algoritm diagnostiki i lecheniya obstruktivnykh uropatii verkhnikh mochevykh putei u detei i podrostkov [Algorithm for diagnosis and treatment of obstructive uropathy of the upper urinary tract in children and adolescents]. In: The Plenum of the Russian society of urology. Materials of the Plenum. Tyumen, 24–27 May 2005, pp. 148–149. (In Russian).
8. Wickham JE, Kellet MJ. Percutaneous pyelolysis. *Eur Urol* 1983; 9 (2): 122–124
9. Martov AG, Kvasha VI. Perkutannaya endopielotomiya. *Urologiya i nefrologiya.* 1990; 6: 22–25. (In Russian).
10. Martov AG, Ergakov DV, Salyukov RV, Gushchin BL, Chernov

- NA. Rentgenoendoskopicheskie metody lecheniya striktur verkhnikh mochevyvodyashchikh putei (obzor literatury). *Urology.* 2000; 1: 38–43. (In Russian).
11. Chen WN, Ye XJ, Liu SJ, Xiong LL, Huang XB, Xu T, Wang XF. Comparison of three surgical methods of ureteropelvic junction obstruction in therapeutic effect and complication. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2016 Oct 18;48 (5):817–821. (In Chinese)
12. Corbett HJ, Mullassery D. Outcomes of endopyelotomy for pelviureteric junction obstruction in the paediatric population: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2015 Dec;11 (6):328–36. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.08.014
13. Lai WR, Stewart CA, Thomas R. Technology Based Treatment for UreteroPelvic Junction Obstruction. *J Endourol.* 2017 Apr;31 (S1): S59–S63. DOI: 10.1089/end.2016.0592.
14. Martov AG, Gurbanov ShSh, Stepanov VS, Kornienko SI. X-ray endoscopic diagnosis and treatment of iatrogenic injuries of the upper urinary tract. *Urology.* 2009; 2: 25–32. (In Russian).
15. Zabirov KI, Yarovoi SK. Antibakterial'naya profilaktika pri endoskopicheskikh operativnykh vmeshatel'stvakh v urologii. *Consilium medicum.* 2010; 12 (7): 51–54. (In Russian).
16. Bondarenko SG. A differentiated approach to the choice of the method of minimally invasive surgical correction of hydronephrosis. *Diss. Volgograd,* 2007, 27 p. (In Russian).
17. Komyakov BK, Guliev BG, Shibliyev RG. Endoskopicheskie vmeshatel'stva pri strikturakh verkhnikh mochevyvodyashchikh putei [Endoscopic interventions for strictures of the upper urinary tract]. *Proceedings of the first Russian Congress on endourology.* Moscow, 2008, pp. 83–85. (In Russian).
18. Bansal P, Gupta A, Mongha R, Narayan S, Kundu AK, Chakraborty SC, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches- a single centre experience of three years. *J Minim Access Surg.* 2008 Jul; 4 (3): 76–9.
19. Iwamura M, Soh S, Irie A, Kadowaki K, Matsusita Y, Fujioka T, Baba S. Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: outcome of initial 12 procedures. *Int J Urol* 2004; 11 (7): 449–55. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00830.x
20. Juliano RV, Mendonca RR, Meyer F, Rubinstein M, Lasmar MT,

Korkes F, et al. Long-term outcome of laparoscopic pyeloplasty: multicentric comparative study of techniques and accesses. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011 Jun;21 (5):399–403. DOI: 10.1089/lap.2010.0281.

21. Abdel-Karim AM, Fahmy A, Moussa A, Rashad H, Elbadry M, Badawy H, Hammady A. Laparoscopic pyeloplasty versus open pyeloplasty for recurrent ureteropelvic junction obstruction in children. J Pediatr Urol. 2016 Dec;12 (6):401.e1–401.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.06.010

22. Schlomer BJ, Smith PJ, Barber TD, Baker LA. Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: a contemporary cohort. J Pediatr Urol. 2011 Jun; 7 (3): 373–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.020.

23. El-Hout Y, Licht C, Pippi Salle JL, Ngan BY, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Farhat WA. Hypertension in children with poorly functioning unilateral kidney: predictors of resolution after nephrecto-

my. BJU Int. 2010 Nov;106 (9):1376–80. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09308.x

24. Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, Guazzoni G, Buffi N, Peters CA, et al. Robot-assisted laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2014 Feb;65 (2):430–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.053.

25. Wagner M, Mayr J, Häcker FM. Improvement of renal split function in hydronephrosis with less than 10% function. Eur J Pediatr Surg. 2008 Jun;18 (3):156–9. DOI: 10.1055/s-2008-1038445

26. Bansal R, Ansari MS, Srivastava A, Kapoor R. Long-term results of pyeloplasty in poorly functioning kidneys in the pediatric age group. J Pediatr Urol. 2012 Feb;8 (1):25–8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.12.012

27. Ortopamuk H, Naldoken S, Tekdogan UY, Aslan Y, Atan A. Differential renal function in the prediction of recovery in adult obstructed kidneys after pyeloplasty. Ann Nucl Med. 2003 Dec;17 (8):663–8.

Информация об авторах:

Поляков Николай Васильевич, к.м.н., заведующий отделом реконструктивной урологии с группой микрохирургии и урологической травмы НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. E-mail: nikp73@bk.ru

Кешишев Николай Георгиевич, к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. E-mail: nkeshishev@gmail.com

Гурбанов Шамиль Шукурович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. E-mail: gurbanovsh@gmail.com

Григорьева Мария Викторовна, к.м.н., младший научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. E-mail: grinyamary@gmail.com

Арустамов Левон Дмитриевич, к.м.н., научный сотрудник отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Казаченко Александр Викторович, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Information about authors:

Nikolay V. Polyakov, PhD, head of the Department of Reconstructive Urology with a group of microsurgery and urological trauma, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: nikp73@bk.ru

Nikolay G. Keshishev, PhD, head of the Innovation Department, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: nkeshishev@gmail.com

Shamil Sh. Gurbanov, PhD, senior researcher, Department of Endourology, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: gurbanovsh@gmail.com

Maria V. Grigorieva, PhD, junior researcher, Innovation Department, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: grinyamary@gmail.com

Levon D. Arustamov, PhD, researcher, Department of Endourology, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander V. Kazachenko, MD, professor, deputy director for medical work, chief physician, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, MD, Professor; deputy director for science, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

А.В.Есипов¹, А.А.Костин^{2,3}, А.Г.Кочетов¹, А.С.Есипов¹, В.В.Паршин¹, О.Ю.Дмитриева⁴

1. ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, 143420, Россия, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый – госпиталь
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4
3. ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 1

Резюме

Профилактика и лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в урологической практике остается предметом для изучения и совершенствования во всех лечебных учреждениях. За основу эффективности терапии должен быть взят принцип доказательности. В данной работе критериями качества продемонстрированной терапии являются иммунологические показатели.

Цель работы. На группе пациентов выявить эффективность применения монооксида азота (NO)-содержащего газового потока, восполняющего дефицит эндогенного NO; исследовать иммунологическую реактивность у больных в ходе комплексной терапии с применением монооксида азота и иммуномодуляторов.

Материалы и методы. В данной экспериментальной работе определяли функционирование основных звеньев иммунологической системы пациентов. Они определялись на основании уровня Т-лимфоцитов общих (Т-общ.), Т-хелперов (Т-х), Т-супрессоров (Т-с), натуральных киллеров (НК), В-лимфоцитов и иммуноглобулинов G, M, A, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Результаты. На основании полученных данных сделан вывод, что традиционное лечение пациентов с послеоперационными осложнениями оказалось менее эффективным, чем предложенное в данной работе. Иммунологическая картина состояния пациентов начинала практически с первых суток приходить в норму, что при традиционном лечении начиналось только с 7-х суток. При применении монооксида азота в комплексном лечении показатели гуморального иммунитета соответствовали норме уже на 7–14-е сутки от начала лечения.

Заключение. Применение NO-содержащего газового потока в комплексной профилактике гнойно-воспалительных осложнений позволило в более короткие сроки ликвидировать раневую инфекцию и сократить сроки госпитализации больных. Получены лучшие результаты по показателям иммунологической реактивности в клиническом исследовании у больных, которые были достигнуты в ходе комплексной терапии с применением монооксида азота и лимфотропным введением иммуномодулятора.

Ключевые слова:

урология, лимфотропная терапия, иммуноглобулины, монооксид азота, послеоперационные осложнения, комбинированная терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Есипов А.В., Костин А.А., Кочетов А.Г., Есипов А.С., Паршин В.В., Дмитриева О.Ю. Иммунологическая реактивность у больных урологического профиля при комбинированной терапии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 18-26. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-2

Для корреспонденции

Есипов Алексей Сергеевич, врач-уролог урологического центра ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации. Адрес: 143421, Московская обл., Красногорский район, п/о Архангельское, пос. Новый – госпиталь. E-mail: alexeyesipov@mail.ru

Информация о финансировании. Исследования проведены при финансовой поддержке ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского» МО РФ.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.08.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH UROLOGICAL PROFILE UNDER COMBINED THERAPY

A.V.Esipov¹, A.A.Kostin^{2,3}, A.G.Kochetov¹, A.S.Esipov¹,
V.V.Parshin¹, O.Yu.Dmitrieva⁴

1. A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation, pos. New – hospital, p/o Arkhangelskoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143420, Russia
2. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia
3. Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia
4. Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Schukinskaya str., Moscow 123182 Russia

Abstract

Prevention and treatment of postoperative purulent-inflammatory complications in urological practice remains a subject for study and improvement in all medical centers. The principle of evidence must be taken as a basis of effectiveness of therapy. In this study the quality criteria of demonstrated therapy are immunological parameters.

The purpose of this study is to identify the effectiveness of using monooxidase (NO) containing a gas stream replenishing the deficiency of endogenous NO in a group of patients; and to investigate immunological reactivity in patients under complex therapy included nitrogen monoxide and immunomodulators.

Materials and methods. In this experimental study we determined the functioning of the main links of the patient's immunological system. They were determined on the basis of the levels of general T-lymphocytes (T-total), T-helper (T-h), T-suppressor (T-s), natural killer (NK), B-lymphocyte and immunoglobulin G, M, A, circulating immune complexes (CIC).

Results. Based on the obtained data, we concluded that the traditional treatment of patients with postoperative complications was less effective than the one proposed in our study. Immunological picture of patient's condition come back to normal almost from the first day of treatment, and under traditional treatment it was only on the 7th day. Under using complex treatment with nitrogen monoxide, parameters of humoral immunity corresponded to the norm already on the 7–14th day from the beginning of treatment.

Conclusion. NO-containing gas flow application in complex prevention of purulent-inflammatory complications made possible to eliminate wound infection in shorter terms and to shorten the period of patient's hospitalization. The best results were obtained in terms of immunological reactivity in a clinical trial in patients who received complex therapy included nitrogen monoxide and lymphotropic administration of the immunomodulators.

Keywords:

urology, lymphotropic therapy, immunoglobulin, nitrogen monoxide, postoperative complications, combined therapy

For citation

Esipov A.V., Kostin A.A., Kochetov A.G., Esipov A.S., Parshin V.V., Dmitrieva O.Yu. Immunological reactivity in patients with urological profile under combined therapy. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 18-26. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-2

For correspondence

Alexey S. Esipov, urologist, urological center of A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Address: pos. New – hospital, p/o Arkhangelskoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143420, Russia. E-mail: alexyesipov@mail.ru

Information about funding. The studies were conducted with financial support of FSBO A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation of MH RF.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 02.08.2017, accepted for publication 30.11.2017

За последние 15 лет в урологии произошел гигантский скачок в развитии малоинвазивных методов лечения. Несмотря на это, такое понятие как развитие послеоперационных осложнений встречается довольно часто [1–5]. Для улучшения результатов оперативного лечения пациентов урологического профиля существует множество различных модернизаций. Это как оперативные методики, пред-, интра- и послеоперационное ведение пациента, так и подбор более современных и эффективных медикаментозных препаратов.

На сегодняшний день огромное значение придается поискам новых методов профилактики развития послеоперационных осложнений. Самым распространенным методом является насыщение лимфатической системы лекарственными препаратами [6–11]. В клинической лимфологии существуют следующие методы введения лекарственных препаратов: эндолимфатический и лимфотропный. Первый способ более распространен в практической медицине ввиду простоты применения. Лимфотропный метод требует специального инструментария и специальной подготовки врача, однако он более эффективен по сравнению с эндолимфатическим. Несмотря на это полностью решить проблему развития послеоперационных осложнений не удалось.

С конца XX века в хирургическую практику начал постепенно входить еще один метод, направленный на предотвращение возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных процессов, — терапия монооксидом азота (NO-терапия). И в период с 2003 по 2011 гг. данная методика показала достаточно высокую эффективность [12–14].

Целью исследования являются изучение, анализ и сравнение иммунологических показателей после

оперативного лечения у урологических пациентов основной группы, получавших комбинированную терапию (лимфотропная терапия и NO-терапия), и контрольной группы, получавших традиционное лечение (в/в введение лекарственных препаратов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе 56-го Урологического отделения (реконструктивной и малоинвазивной урологии с андрологическим кабинетом) Федерального государственного бюджетного учреждения «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А. А. Вишневского Минобороны России») было проведено комплексное урологическое обследование 120 пациентов. Данное исследование включало в себя:

- анализ жалоб;
- анамнестические данные;
- инструментальные и лабораторные методы исследования.

Все пациенты были в возрасте от 25 до 70 лет с различными заболеваниями органов мочеполовой системы. Основную группу составили пациенты, которые получали лечение с использованием NO-содержащих воздушно-плазменных потоков и лимфотропного введения антибактериального препарата и иммуномодулятора. В группу сравнения (контрольную) вошли пациенты, которые получали лечение по традиционной методике с внутривенным введением препаратов.

Все пациенты были прооперированы по поводу острых заболеваний органов мочеполовой системы (открытые и малоинвазивные операции), и разделены на две группы: основная и контрольная (табл. 1). Распределение больных по нозологическому признаку представлено в таблице 2.

Основным техническим компонентом данной работы стал разработанный в Научно-исследовательском институте энергетического машиностроения Московского государственного технического университета им. Н. Э. Баумана в сотрудничестве с Научно-исследовательским центром Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова полифункциональный универсальный портативный аппарат «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «Плазон»» (рис. 1) [15].

Лечебное воздействие монооксида азота осуществляется с помощью аппарата «Плазон» путем подвода газовых потоков к биологическим тканям. Необходимый газовый поток возникает при пропускании атмосферного воздуха через терапевтиче-

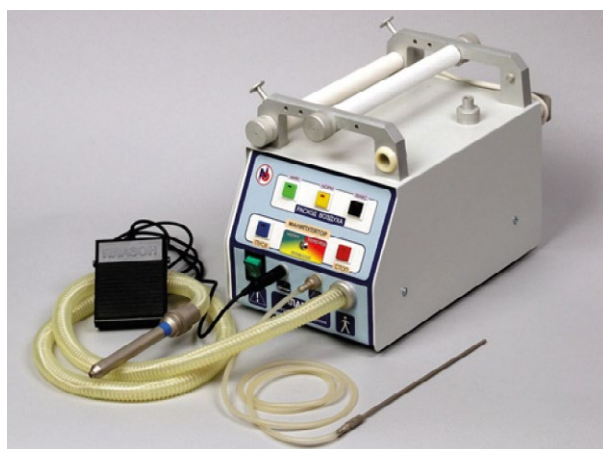


Рис. 1. Аппарат «Плазон».

Fig. 1. Apparatus «Plazon».

ский или хирургический манипуляторы аппарата. Обработку операционного поля монооксида азотом проводили в режиме воздействия на биоткань полностью охлажденным (до комнатной температуры) NO-содержащим газовым потоком через специальные насадки и троакары. Продолжительность обработки составляла 30–40 с концентрацией 300 ppm. Сеансы повторялись ежедневно в течение 5–7 дней.

Для определения уровня иммуноглобулинов в моче пациентов до и после лечения еще с 1988 г. применяют метод иммуноферментного анализа [16]. В нашем исследовании мы использовали методы микромодификации иммуноглобулинов классов G, M, E и A [17].

Данные методы включали в себя определение следующих параметров:

- уровень Т-лимфоцитов общих;
- уровень Т-хелперов;
- уровень Т-супрессоров;
- уровень натуральных киллеров (НК);
- уровень В-лимфоцитов;
- уровень иммуноглобулинов классов M, G, A,

которые отражают функционирование гуморально-го и клеточного звеньев иммунной системы.

При помощи моноклональных антител было проведено изучение субпопуляции лимфоцитов, а также определены кластеры дифференцировки (СД) на поверхности клеток:

1. СД-3 — маркеры Т-общ;
2. СД-4 — маркеры Т-х;
3. СД-8 — маркеры Т-с;
4. СД-22 — маркеры В-л.

Данные тесты достаточно просты в своем проведении, но в то же время очень информативны.

Также в данной работе мы определяли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по методу А.В. Караулова [18], а также отношение уровней Т-хелперов к Т-супрессорам, что для анализа возбудителей гнойно-воспалительных процессов, на наш взгляд, очень эффективно.

Каждому пациенту проводили общие анализы крови и мочи. Были проведены биохимические исследования крови, при помощи которых определяли значения общего белка, фракции в сыворотке крови, значения мочевины и креатинина. В сыворотке крови методом преципитации 3,5% раствором полиэтиленгликоля были определены циркулирующие иммунные комплексы.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам и виду оперативного лечения
Table 1. Distribution of patients by group and type of surgical treatment

Общее число	Основная группа (НО и лимфотропная терапии)		Контрольная группа (традиционное лечение)	
	открытые операции	малоинвазивные операции	открытые операции	малоинвазивные операции
120	23	35	21	41

Таблица 2. Распределение больных по нозологическому признаку
Table 2. Distribution of patients by a nosological sign

Заболевание	Контрольная группа		Основная группа	
	количество	%	количество	%
Рак предстательной железы	4	6,45	2	3,4
ДГПЖ	12	19,3	14	24,1
Новообразование почки (опухоли)	9	14,5	7	12,2
Мочекаменная болезнь	15	24,2	10	17,2
Кисты почек по Bosniak	8	13	8	13,8
Опухоль мочевого пузыря	10	16,1	12	20,7
Гидроцеле, варикоцеле, фимоз	4	6,45	5	8,6
Всего	62	100	58	100

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного иммунологического исследования выявили, что у больных до лечения было снижение содержания Т-хелперов, Т-лимфоцитов и падение ИРИ до 0,9 ед (N = 1,5–1,9 ед.). Кроме того, отмечено значительное снижение НК-клеток. Таким образом, мы наблюдали у больных выраженное иммунодефицитное состояние клеточного иммунитета с супрессорной реакцией иммунологических показателей. Исследование показателей гуморального иммунитета в этой группе больных выявило увеличение иммуноглобулина G и ЦИК до 750 ед. (N = 500–600 ед.). Иммунологические показатели у пациентов сравниваемых групп представлены в таблицах 3 и 4.

В группе сравнения пациентов, где проводилось традиционное лечение, иммунологические показатели оставались практически неизменными в течение 7 сут от начала лечения, и только после было отмечено небольшое улучшение иммунологической картины. Однако практически все они находились на нижней границе нормы, а ИРИ не достигал нормальных показателей, составляя 1,3 ед. Показатели гуморального иммунитета по своим характеристикам были идентичны показателям клеточного иммунитета. Их нормализацию также отмечали к 7–14-м суткам от начала лечения (рис. 2).

В основной группе пациентов, получавших комбинированную терапию (традиционная и NO-терапии), показатели клеточного и гуморального иммунитета уже на 5-е сутки от начала лечения начали приближаться к нижней границе нормы (рис. 3).

При применении комплексного лечения мы наблюдали, что иммунологические показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета приближались к нижней границе нормы уже на 5-е сутки с момента начала лечения. К 7-м и 14-м суткам такие показатели, как количество Т-общ., Т-х, НК соответствовали нормальным показателям.

Некоторым пациентам основной группы лимфотропно проводили введение иммуномодулирующих средств — полиоксидония по принятой методике И.В. Яремы, что на фоне дополнительной терапии монооксидом азота привело показатели клеточного иммунитета в норму на 3-и сутки после начала лечения (рис. 4).

Значение показателя ИРИ только в этой группе обследуемых больных вернулось к нормальным показателям и составило 1,5 ед. Такие же результаты в группе больных, у которых при лечении использовалась NO-терапия и иммуномодуляция полиоксидонием, были получены нами при исследовании гуморального иммунитета. В данном случае наиболее характерны показатели исследования ЦИК. При лимфотропном введении полиоксидония на фоне NO-терапии наблюдалось заметно резкое снижение ЦИК в крови больных к 3-м суткам от начала лечения.

Иммунологические показатели гуморального и клеточного иммунитета у пациентов основной группы уже на 5-е сутки приближались к нижней границе нормы. А к 10-м и 14-м суткам показатели соответствовали норме, в то время как у пациентов контрольной группы только на 7-е сутки показатели начинали показывать тенденцию к нормализации.

Таблица 3. Иммунологические показатели у пациентов основной группы и группы сравнения до проведения лечения и в норме (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)
Table 3. Immunological parameters in patients of the main group and the comparison group before treatment and in the norm (mean $\pm$ standard deviation)

Исследуемые иммунологические показатели	Норма	До проведения лечения
Т-общ, %	60–80	40,6 $\pm$ 0,5
Т-х, %	35–45	13,6 $\pm$ 0,3
Т-с, %	25–30	18,2 $\pm$ 0,2
ИРИ, ед.	1,5–1,9	0,71 $\pm$ 0,3
НК-клетки, %	12–17	9,4 $\pm$ 0,3
В-лимфоциты, %	5–12	4,5 $\pm$ 0,3
Иммуноглобулин G, г/л	12–14	15,7 $\pm$ 0,8
Иммуноглобулин M, г/л	1,3–1,7	2,3 $\pm$ 0,4
Иммуноглобулин A, г/л	2,1–2,9	3,9 $\pm$ 0,4
ЦИК, ед.	500–600	760 $\pm$ 10,3

Таблица 4. Значения иммунологических показателей у пациентов основной группы и группы сравнения во время лечения (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)
Table 4. The values of immunological parameters in the patients of the main group and the comparison group during treatment (mean $\pm$ standard deviation)

Исследуемые иммунологические показатели	Сутки иммунологических исследований	Группа сравнения	Основная группа
Т-общ, %	3	43,6 $\pm$ 1,5	56,2 $\pm$ 3,2
	5	44,1 $\pm$ 1,5	61,8 $\pm$ 3,2
	7	53,6 $\pm$ 1,4	66,2 $\pm$ 3,2
	14	60,3 $\pm$ 2,3	68,9 $\pm$ 3,2
Т-х, %	3	16,4 $\pm$ 1,2	28,5 $\pm$ 2,3
	5	20,9 $\pm$ 1,2	34,4 $\pm$ 2,6
	7	27,1 $\pm$ 1,3	41,8 $\pm$ 1,2
	14	32,7 $\pm$ 1,6	45,2 $\pm$ 2,1
Т-с, %	3	21,2 $\pm$ 1,0	17,2 $\pm$ 2,2
	5	22,2 $\pm$ 1,2	21,6 $\pm$ 2,2
	7	25,2 $\pm$ 1,2	24,5 $\pm$ 1,2
	14	27,1 $\pm$ 1,6	28,6 $\pm$ 1,2
ИРИ, ед.	3	0,81 $\pm$ 0,2	1,52 $\pm$ 0,1
	5	0,89 $\pm$ 0,2	1,56 $\pm$ 0,2
	7	1,15 $\pm$ 0,1	1,57 $\pm$ 0,1
	14	1,2 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2
НК-клетки, %	3	10,4 $\pm$ 0,3	10,5 $\pm$ 0,5
	5	12,2 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 1,1
	7	12,8 $\pm$ 0,5	13,3 $\pm$ 1,1
	14	13,6 $\pm$ 1,2	15,4 $\pm$ 1,0
В-лимфоциты, %	3	5,2 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,6
	5	6,1 $\pm$ 0,4	8,3 $\pm$ 0,7
	7	7,3 $\pm$ 0,3	10,3 $\pm$ 0,7
	14	9,5 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,7
Иммуноглобулин G, г/л	3	15,6 $\pm$ 1,1	14,5 $\pm$ 1,1
	5	15,1 $\pm$ 0,9	12,2 $\pm$ 1,0
	7	13,1 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 0,8
	14	12,5 $\pm$ 1,2	11,2 $\pm$ 0,3
Иммуноглобулин M, г/л	3	2,1 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1
	5	1,4 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 1,4
	7	1,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2
	14	1,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1
Иммуноглобулин A, г/л	3	2,4 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,2
	5	2,1 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,3
	7	2,1 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,2
	14	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,1
ЦИК, ед.	3	720 $\pm$ 10	630 $\pm$ 12,0
	5	710 $\pm$ 9,2	590 $\pm$ 10,4
	7	660 $\pm$ 9,3	570 $\pm$ 8,8
	14	600 $\pm$ 9,4	550 $\pm$ 8,4

Примечание: Т(общ) – Т-лимфоциты; Т(х) – Т-хелперы; Т(с) – Т-супрессоры; ИРИ – иммунорегуляторный индекс; НК – натуральные киллеры; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Благодаря более быстрому восстановлению количество койко-дней у основной группы были меньше в среднем на 25%, чем у контрольной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение NO-содержащего газового потока, который восполняет дефицит эндогенного монооксида азота в клинике при комплексном лечении

гнойно-воспалительных осложнений, позволило в более короткие сроки ликвидировать очаги инфекции и сократить сроки госпитализации больных.

Получены лучшие результаты в клиническом исследовании иммунологической реактивности у больных в ходе комплексной терапии с применением монооксида азота и лимфотропного введения иммуномодулятора в сравнении с классическими методами лечения.

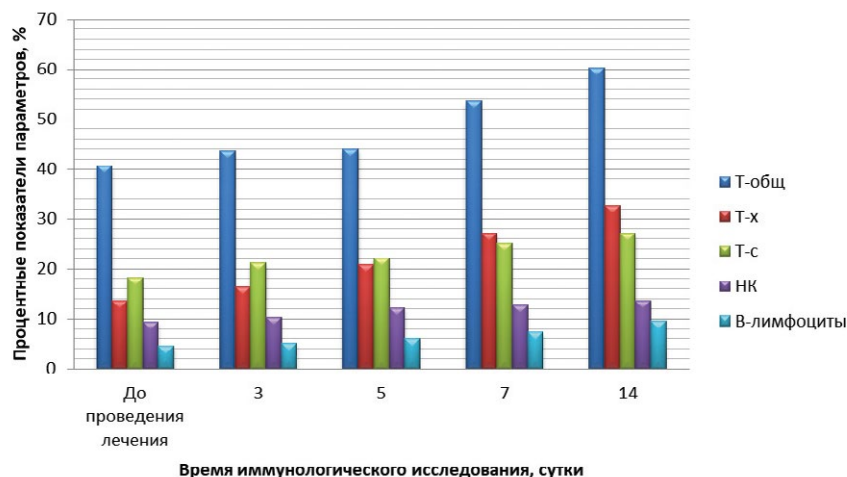


Рис. 2. Иммунологические показатели крови у больных, получавших традиционное лечение.

Fig. 2. Immunological indicators of blood in patients who received traditional treatment.

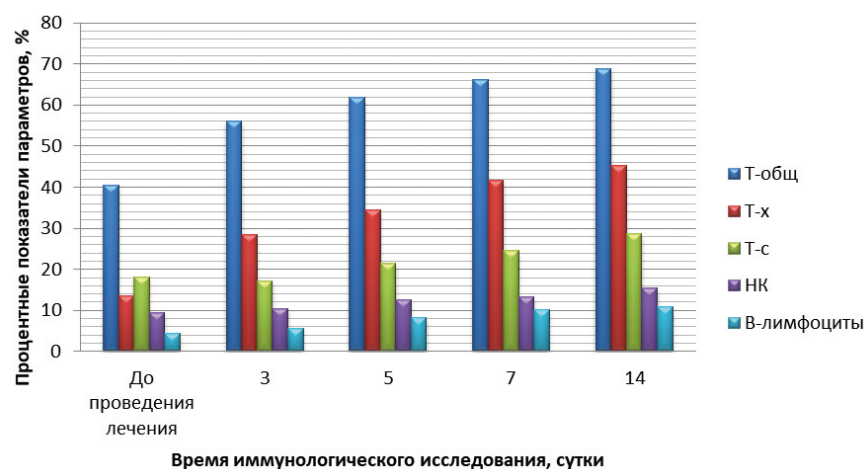


Рис. 3. Иммунологические показатели крови у больных, получавших традиционное лечение с NO-терапией.

Fig. 3. Immunological indicators of blood in patients who received traditional treatment with NO-therapy.

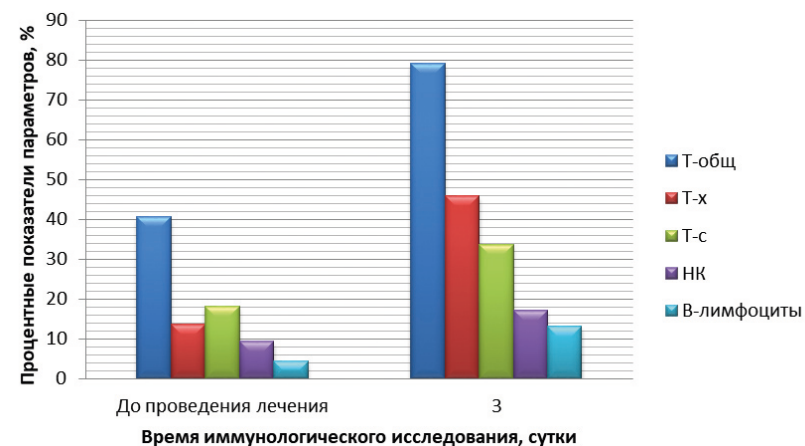


Рис. 4. Иммунологические показатели крови у больных, получавших лечение с использованием NO-терапии и лимфотропной иммуномодуляции.

Fig. 4. Immunological parameters of blood in patients treated with NO-therapy and lymphotropic immunomodulation.

Список литературы

1. Лоран О. Б., Коридзе А. Д., Вторенко Ю. И. Лимфотропная терапия в практической урологии. Вестник лимфологии. 2007; 1: 17–20.
2. Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. Врачебное сословие. 2004; 4: 4–10.
3. Бухов Р. В., Данилевская О. В., Черняев А. В. Значение стимуляции холереза и холекинеза в профилактике образования желчных конкрементов. Клиническая медицина Центросоюза. Сборник научных работ кафедры госпитальной хирургии МГМСУ, 2006, с. 17–21.
4. Бухов Р. В. Литотрипсия в комплексном лечении желчно-каменной болезни у больных с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Общая реаниматология. 2005; 1 (4): 47–49. (In Russian).
5. Васильев А. О., Говоров А. В., Рева И. А., Шнейдерман М. Г., Пушкарев В. А., Пушкар Д. Ю. Альтернативные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений путем внедрения в практику новых моделей урологического катетера. Урология. 2016; 6: 5–10.
6. Выренков Ю. Е. Динамика лимфо-интерстициальных отношений при нарушении макро- и микроциркуляции. Микролимфология. М.: Медицина, 1983, с. 248–271.
7. Выренков Ю. Е. Основные направления развития современной лимфологии. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989; 96 (6): 14–20.
8. Лимфологические методы в хирургии и интенсивной терапии: Учебное пособие. Под редакцией Ю. Е. Выренков, В. И. Вторенко, З. А. Шевхужев. М., 1997, 29 с.
9. Выренков Ю. Е., Шевхужев З. А., Ахундов И. Лимфогенные методы терапии при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. Анналы хирургии. 1999; 4: 74–78.
10. Ярема И. В., Мыльников А. В. и соавт. Эндолимфатическое введение антибиотиков как новый метод глубокой антисептики. Асептика и антисептика. М., 1979, с. 62–63.
11. Ярема И. В., Мерзвинский И. А., Шишло В. К. и соавт. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы. Хирургия. 1999; 1: 14–16.
12. Ефименко Н. А., Чернеховская Н. Е., Выренков Ю. Е. Руководство по клинической лимфологии. М., 2001, 160 с.
13. Москаленко В. И., Гурьев Г. С. Концентрация цефотаксима в лимфоузлах при его лимфотропном введении в условиях NO-терапии. Вестник лимфологии. 2010; 3: 17–22.
14. Москаленко В. И. Лимфатическая и NO-терапия у раненых. Вестник лимфологии. 2010; 3: 45–51.
15. Ефименко Н. А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. М., 2003, 96 с.
16. Нго Т. Т., Ленхофф Г. Иммуноферментный анализ. М.: Мир, 1988, 444 с.
17. Петров Р. В. Иммунная система и иммунологическая реактивность. Иммунология. М., 1987, с. 16.
18. Караулов А. В. Клиническая иммунология. М., 1999, 604 с.
19. Лимфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989; 96 (6): 14–20. (In Russian).
20. Limfologicheskie metody v khirurgii i intensivnoi terapii [Lymphological methods in surgery and intensive care]. Edited by Vyrenkov YuE, Vtorenko VI, Shevkhezhev ZA. Moscow, 1997, 29 p. (In Russian).
21. Vyrenkov Yu. E., Shevkhezhev Z. A., Akhundov I. Limfogennyye metody terapii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh organov bryushnoi polosti. Annals of Surgery. 1999; 4: 74–78. (In Russian).
22. Yarema IV, Myl'nikov AV, et al. Endolimfatischeskoe vvedenie antibiotikov kak novyi metod glubokoi antiseptiki. Aseptika i antiseptika [Endolymphatic administration of antibiotics as a new method of deep antiseptics. Aseptic and antiseptic]. Moscow, 1979, pp. 62–63. (In Russian).
23. Yarema IV, Merzhvinskii IA, Shishlo VK, et al. Metod lekarstvennogo насыshcheniya limfatischeskoi sistemy. Khirurgiya. 1999; 1: 14–16. (In Russian).
24. Efimenko NA, Chernekhovskaya NE, Vyrenkov YuE. Rukovodstvo po klinicheskoi limfologii [Guide to clinical lymphology]. Moscow, 2001, 160 c. (In Russian).
25. Moskalenko VI, Gur'ev GS. Kotsentratsiya tsefotaksima v limfouzлах pri ego limfotropnom vvedenii v usloviyakh NO-terapii. Vestnik limfologii. 2010; 3: 17–22. (In Russian).
26. Moskalenko VI. Limfatischeskaya i NO-terapiya u ranenyykh. Vestnik limfologii. 2010; 3: 45–51. (In Russian).

References

1. Loran O. B., Koridze A. D., Vtorenko Yu. I. Limfotropnaya terapiya v prakticheskoi urologii. Vestnik limfologii. 2007; 1: 17–20. (In Russian).
2. Alyaev YuG, Rapoport LM. Mochekamennaya bolezny'. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya. Vrachebnoe soslovie. 2004; 4: 4–10. (In Russian).
3. Bukhov RV, Danilevskaya OV, Chernyaev AV. Importance of stimulation of choleresis and cholekinesis in the prevention of the formation of bile calculi. Clinical medicine Centrosoyuz. Collection of scientific works of the Department of Hospital Surgery MGMSU, 2006, pp. 17–21. (In Russian).
4. Bukhov RV. Lithotripsy in Multimodality Treatment for Cholelithiasis in Patients at a High Surgical and Anesthesiological Risk. Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology). 2005; 1 (4): 47–49.
5. Vasilyev AO, Govorov AV, Rewa IA, Schneiderman MG, Pushkarev VA, Pushkar DY. Alternative approaches to prevention and treatment of postoperative complications by introduction of new models urinary catheter. Urology. 2016; 6: 5–10. (In Russian).
6. Vyrenkov YuE. Dinamika limfo-interstitsial'nykh otnoshenii pri narushenii makro- i mikrotsirkulyatsii. Mikrolimfologiya [Dynamics of lympho-interstitial relations in the case of disturbance of macro- and microcirculation. Microlimology]. Moscow: "Meditsina", Publ., 1983, pp. 248–271. (In Russian).
7. Vyrenkov YuE. Osnovnye napravleniya razvitiya sovremennoi

15. Efimenko NA. Rukovodstvo po primeneniyu apparata «Plazon» v khirurgicheskoi praktike [Manual for the use of the device "Plazon" in surgical practice]. Moscow, 2003, 96 p. (In Russian).
16. Ngo TT, Lenkhoff G. Immunofermentnyi analiz [Immunoenzymatic analysis]. Moscow: "Mir" Publ., 1988, 444 p. (In Russian).
17. Petrov RV. Immunnaya sistema i immunologicheskaya reaktivnost'. Immunologiya [Immune system and immunological reactivity. Immunology]. Moscow, 1987, p. 16. (In Russian).
18. Karaulov AV. Klinicheskaya immunologiya [Clinical Immunology]. Moscow, 1999, 604 p. (In Russian).

Информация об авторах:

Есипов Александр Владимирович, д.м.н., начальник ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Кочетов Александр Геннадьевич, д.м.н., начальник урологического центра ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ

Есипов Алексей Сергеевич, врач-уролог урологического центра ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ. E-mail: alexeyesipov@mail.ru

Паршин Владимир Владимирович, к.м.н. заведующий 56-м урологическим отделением ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ

Дмитриева Ольга Юрьевна, к.б.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Aleksandr V. Esipov, MD, head of A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation

Andrey A. Kostin, MD., Professor, Head of Department of Urology, Oncology and Radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia; First Deputy General Director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Aleksandr G. Kochetov, MD, head of urological center, A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation

Alexey S. Esipov, urologist, urological center of A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation. E-mail: alexeyesipov@mail.ru

Vladimir V. Parshin, PhD, head of the 56th urology department, A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation

Olga Yu. Dmitrieva, PhD, Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation

ИНСУЛЬТ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Г.К.Тайтубаева, И.А.Грибачева, Е.В.Петрова, Т.Ф.Попова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Цель. Выявить факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у беременных женщин.

Материал и методы. Материалом для исследования явились истории болезни 31 беременных женщин, перенесших ОНМК. Средний возраст составил $29,5 \pm 5,1$ лет. Контрольную группу составили беременные с физиологически протекавшей беременностью ($n = 30$), с различными периодами гестации, средний возраст составил $29,1 \pm 6,7$ лет.

Проведен анализ факторов риска развития инсульта: гинекологический и аллергический анамнез, курение и прием контрацептивных средств до беременности, наличие хронических заболеваний, показатели системы гемостаза и липидного спектра, полиморфизм генов тромбофилии.

Результаты. Выявлено преобладание ишемического инсульта над геморрагическим, что составило 77,4% и 22,6% соответственно. В 93,5% случаях инсульт возник во время беременности, из них в 79,3% случаях — в III триместре гестации. Число повторнорожавших составило 67,7%.

В результате статистической обработки было получено достоверное различие групп исследования и сравнения ($p < 0,05$) по признаку отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Женщин, принимавших контрацептивные средства, в группе исследования было 11 (35,5%), в контрольной — 3 (10%) ($p < 0,05$). Курившие преобладали в исследуемой группе (35%), по сравнению с контрольной — 13,3% ($p < 0,05$).

Выявлены изменения в системе липидного спектра, гемостаза, однако достоверными различия между группой исследования и группой не были ($p > 0,05$). Выявлены различные формы мутаций в группе с ишемическим инсультом у 16 (66,7%) женщин, с геморрагическим — у 2 (28,5%) женщин.

Заключение. Таким образом, у беременных женщин, перенесших инсульт, статистически достоверными факторами риска являются: курение, прием контрацептивных средств, наличие хронических заболеваний, в том числе отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Ключевые слова:

ишемический инсульт, геморрагический инсульт, беременность, факторы риска, физиологические изменения, система гемостаза

Оформление ссылки для цитирования статьи

Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Петрова Е.В., Попова Т.Ф. Инсульт и беременность: основные факторы риска. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 27-34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3

Для корреспонденции

Тайтубаева Гульнар Кусаиновна, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52. E-mail: gulnar_taitubaeva@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



STROKE AND PREGNANCY: THE MAIN RISK FACTORS

G.K.Taitubayeva, I.A.Gribacheva, E.V.Petrova, T.F. Popova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 52 Krasnyi Av., Novosibirsk 630091, Russia

Abstract

Purpose. To identify risk factors for the development of acute cerebral circulatory impairments (ACCI) in pregnant women.

Materials and methods. The material for the study was the medical history of 31 pregnant women with diagnosis ACCI. The average age was $29,5 \pm 5,1$ years. The comparison group consisted of pregnant women with physiological pregnancy ($n = 30$) with different gestation periods, the mean age was $29,1 \pm 6,7$ years. In this study, a comparative analysis of risk factors for stroke was carried out: gynecological and allergic history, smoking and taking contraceptives, the presence of chronic diseases, indicators of the hemostasis and lipid spectrum, polymorphism of thrombophilia genes.

Results. The prevalence of ischemic stroke over hemorrhagic stroke was found, which was 77.4% and 22.6%, respectively. In 93.5% of cases, a stroke occurred during pregnancy, in 79.3% of them in the third trimester of gestation. The number of recuperated women was 67.7%. As a result of statistical treatment, a significant difference in study and comparison groups was obtained ($p < 0.05$) as a result of a burdened obstetric-gynecological history. Among the women taking contraceptives, 11 (35.5%) women were in the study group, and 3 (10%) women were found in the comparison group ($p < 0.05$). At the analysis of smoking in the history the number of women in the study group prevailed comparing to the comparison group (35.5–13.3%, $p < 0.05$). Changes in the lipid spectrum system and hemostasis were detected, but there were no significant differences between the study group and the comparison group ($p > 0.05$). Various forms of mutations were identified in the group with ischemic stroke in 14 (58.3%) women, in 2 (28.5%) women in the group with hemorrhagic stroke.

Conclusion. Of all the data analyzed in pregnant women with stroke, statistically significant risk factors are: smoking, taking contraceptives, the presence of chronic diseases, including an obstructed obstetric-gynecological anamnesis. Primary and secondary preventive measures will depend on the availability of a particular risk factor.

Keywords:

ischemic stroke, hemorrhagic stroke, pregnancy, risk factors, physiological changes, hemostasis system

For citation

G.K.Taitubayeva, I.A.Gribacheva, E.V.Petrova, T.F. Popova. Stroke and pregnancy: the main risk factors. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 27-34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3

For correspondence

Gul'nar K. Taitubaeva, postgraduate student of the neurological department of Novosibirsk State Medical University. Address: 52 Krasnyi Av., Novosibirsk 630091, Russia. E-mail: gulnar_taitubaeva@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 11.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

Система мер в области охраны здоровья женщин занимает ведущее место в решении демографических проблем во многих странах. Статистический анализ проведенный по Российской Федерации показывает, что частота инсульта является одной из самых высоких в мире и составляет 3–3,4 на 1000 человек в год [1]. Данные о частоте острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) во время беременности неоднозначны. В разных источниках показатели колеблются от 1,5 до 210 на 100 тыс. родов [2–5]. Так, в Соединенных Штатах [3] — 34,2 на 100 тыс. родов, в Соединенном Королевстве [4] — данные варьируются от 1,5 на 100 тыс. родов, на Тайване [5] — до 21,5 на 100 тыс. родов.

По данным А. N. James и соавт. [3], при беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз. В последние годы, улучшение управления некоторыми хроническими состояниями (врожденные пороки сердца, аутоиммунные нарушения) привели к увеличению числа беременных женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [6]. Таким образом, есть основания ожидать, что частота госпитализаций, связанных с беременностью, вырастет.

Изменения, происходящие в организме женщины в период беременности, генетически запрограммированы и носят физиологический адаптационный характер. В свою очередь, эти изменения способствуют риску развития инсульта к концу беременности из-за увеличения уровней эстрогена и прогестерона, способствуя гиперкоагуляции во время беременности. В послеродовом периоде быстрое снижения уровня прогестерона приводит к вазоконстрикции, предрасполагая к развитию ишемии. Гипертензионные расстройства, ожирение и болезни сердца дополнительно увеличивают риск инсульта.

Возрастающая доля беременных женщин с факторами риска развития инсульта, таких как сердечные заболевания [7], гипертензивные расстройства [8], диабет [9] и послеродовые кровотечения [10], была продемонстрирована несколькими исследованиями, проведенными в Соединенных Штатах. В качестве факторов, отрицательно влияющие на состоянии здоровья беременных женщин в странах с высоким доходом, в том числе в Соединенных Штатах, были отмечены рост числа лиц с ожирением [11], множественные роды и возраст женщины [12].

В исследованиях А. Н. James и соавт. [3] показано, что у женщин с беременностью, осложненной артериальной гипертензией, риск развития инсульта в 6–9 раз выше по сравнению с женщинами, у которых артериальное давление находится в пределах нормы. Во время беременности особо специфическими факторами развития инсульта могут быть некоторые

осложнения течения беременности и родов, такие как акушерские кровотечения, эмболия околоплодными водами, тяжелые формы гестоза и другие [13]. Патогенез развития ишемического поражения в условиях гестоза до сих пор остается не до конца изученным.

В настоящее время активно обсуждается «открытое овальное окно» (ООО), выявляемое ультразвуковой диагностикой в 50% случаях у лиц молодого возраста, наличие которого в условиях нарушений сердечного ритма приводит к значительному росту риска инсульта [14].

По данным исследований [2, 3], кесарево сечение ассоциируется с увеличением риска инсульта в 3–12 раз.

Авторы работы [15] видят взаимосвязь гормональной терапии, в частности применения гормональной контрацепции, вспомогательных репродуктивных технологий, с риском инсульта.

Уделяется внимание изучению роли тромбофилических состояний как при акушерских заболеваниях, так и тромбоэмболических состояниях. Тромбофилия является одним из факторов в развитии ишемического инсульта и встречается у 5–10% молодых лиц с ишемическим инсультом [16]. Однако в последнее время имеются данные об отсутствии взаимосвязи между наследственными тромбофилиями и ишемическим инсультом [16].

В большинстве случаев (до 90%) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [17]. По данным D. Soriano и соавт. [18] следует, что риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного периода времени и после родов. Более вероятной причиной повышенного риска развития инсульта в этих периодах служат изменения в системе гемостаза, а именно гиперкоагуляция, которая направлена в свою очередь на профилактику кровопотери в родах, что обуславливает необходимость длительного наблюдения и контроля системы гемостаза.

Таким образом, физиологические изменения, возникающие во время беременности и родах предрасполагают развитие инсульта. В связи с этим необходимо принимать во внимание все факторы риска. При сочетанном воздействии факторов, вероятность риска развития инсульта увеличивается.

Цель исследования — выявить факторы риска развития ОНМК у беременных женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились истории болезни 31 беременной женщины с диагнозом ОНМК. Проведение исследования одобрено этическим комитетом.

Критерием включения в исследование был верифицированный диагноз ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу во время беременности и в течение месяца после родов. Критериями исключения из исследования служило отсутствие верифицированного диагноза ОНМК у беременных, ОНМК у небеременных женщин.

Клинический диагноз инсульта был верифицирован с помощью методов нейровизуализации (КТ или МРТ).

Средний возраст женщин составил $29,2 \pm 4,6$ лет. У 24 (77,4%) женщин диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 7 (22,6%) женщин — геморрагический инсульт (ГИ). Контрольную группу составили женщины с физиологически протекавшей беременностью ($n = 30$) с различными периодами гестации. Средний возраст женщин данной группы составил $29,1 \pm 6,7$. Обе группы женщин сопоставимы по возрасту и по сроку гестации ($p > 0,05$).

В настоящей работе проведен сравнительный анализ факторов риска развития инсульта, в том числе в зависимости от типа инсульта в исследуемой группе с группой сравнения: акушерско-гинекологический и аллергический анамнез, курение и прием контрацептивных средств, наличие хронических заболеваний, показатели гемостаза и липидного спектра, молекулярно-генетические данные.

Статистическая обработка включала расчеты средних арифметических величин и их стандартных отклонений. Значимость различий между средними значениями показателей в группах оценивали при помощи критерия Стьюдента, значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе случаев ОНМК во время беременности и после родов обращают внимание на преобладание ИИ над ГИ, что составило 24 (77,4%) и 7 (22,6%) женщин соответственно. По данным разных авторов, частота ИИ и ГИ во время беременности варьируется. Так, по данным С. С. Beal с соавт. [19], ИИ у беременных женщин встречался в 87% случаях, в исследовании Lu Van и соавт. [20] — в 50,7% случаях.

Анализ показывает, что в 93,5% случаев инсульт возник во время беременности, в 6,4% случаев после родов. У 23 (79,3%) беременных инсульт диагностирован в III триместре, что соответствует данным литературы [19], где до 90% случаев инсульт развивался в III триместре беременности и в послеродовом периоде.

Обращает на себя внимание преобладание числа повторнорожавших, которое составило 21

(67,7%), число первородящих — 10 (32,3%), что указывает на определенный риск возникновения ОНМК у повторнорожавших. Это согласовывается с данными С. В. Акиншиной и соавт. [21], которые отмечают увеличение риска развития инсульта у повторнорожавших.

Анализ локализации очага при ИИ выявил преобладание очага поражения в бассейне средней мозговой артерии у 19 (79,2%) женщин, у 5 (20,8%) женщин в вертебробазилярном бассейне.

В неврологическом статусе при ОНМК по ишемическому типу отмечались общемозговые и очаговые симптомы. При развитии очага в больших полушариях мозга наблюдались контралатеральные парезы с повышением мышечного тонуса, при поражении доминантного полушария к ним присоединялись речевые нарушения. При очаге ишемии в вертебробазилярном бассейне очаговые поражения сопровождались снижением мышечного тонуса.

При нейровизуализации при ИИ выявлялись очаги пониженной плотности в лобно-височных областях со сглаженными бороздами и извилинами в остром периоде при отеке головного мозга, смещения срединных структур головного мозга в большинстве наблюдений не отмечалось.

Анализ причин ГИ выявил, что у 4 (57,1%) женщин были различные виды мальформаций, у 2 (28,6%) — аневризмы и в 1 случае (14,3%) причиной явилась преэклампсия.

При развитии ОНМК по геморрагическому типу были более выражены общемозговые симптомы, чем при ОНМК по ишемическому типу, наблюдались очаговые полушарные и менингеальные симптомы.

При нейровизуализации при ГИ выявлены очаги повышенной плотности в больших полушариях с зоной перифокального отека в подостром периоде кровоизлияния, наблюдалось незначительное смещение срединных структур головного мозга. При развитии инсульта по типу субарахноидального кровоизлияния визуализировалось наличие крови в субарахноидальных щелях. При артериовенозных мальформациях после внутривенного контрастирования выявлялись заполненные контрастным веществом артерии и вены.

В результате статистической обработки было получено достоверное различие групп исследования и сравнения ($p < 0,05$) по признаку отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (самопроизвольные выкидыши в предыдущих беременностях, преждевременные роды, различные гинекологические заболевания), что позволяет сделать вывод о значимости данного фактора в риске развития инсульта.

Выявлено, что число женщин, принимавших контрацептивные средства длительностью от 3 мес. до 3 лет, в группе исследования составило 11 (35,5%), из них преобладали женщины с ИИ (91%), в контрольной группе — 3 (10%) женщины ($p < 0,05$). По мнению Lalouschek и соавт. [15], риск инсульта при применении оральных контрацептивов увеличивается в среднем в 3 раза. У 1 женщины беременность в исследуемой группе наступила после 2 попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

При анализе курения выявлено преобладание в исследуемой группе по сравнению с контрольной (35,5–13,3%; $p < 0,05$). Значимость данного фактора риска развития инсульта отмечена в работе M. Girot [22], которым было выявлено, что до 1/4 всех инсультов были связаны с курением, достигая у молодых людей до 50% ИИ криптогенного генеза.

Наличие отягощенного аллергического анамнеза показал, что в группе исследования аллергия имела место у 11 (35,5%) женщин. Однако статистически достоверных различий в группах исследования и контрольной по этому критерию не выявлено (35,5–20%; $p > 0,05$).

В современных исследованиях растет интерес к изучению хронических заболеваний у беременных как фактору риска неблагоприятного течения беременности. Наши статистические расчеты выявили женщин с тремя и более хроническими заболеваниями с достоверным различием группы беременных, перенесших инсульт, и группы с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,05$). При анализе хронических заболеваний в исследуемой группе преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта у 15 (48,4%) женщин, анемия различного генеза выявлена у 9 (29%), артериальная гипертензия, заболевания венозной системы, ожирение по 7 случаев соответственно (22,6%). Наши данные по артериальной гипертензии, заболеваниям венозной системы, ожирению подтверждаются данными литературы [3, 8, 11]. В работе I. Kersten и соавт. [23], посвященной изучению распространенности хронических заболеваний у женщин, отмечено, что каждая пятая беременная женщина страдает по крайней мере одним хроническим заболеванием.

При оценке показателей системы гемостаза средний уровень фибриногена был выше в группе пациентов с ИИ и составил $5,7 \pm 1,4$ г/л (при допустимой норме до 5 г/л [24]), активированное частичное тромбопластиновое время было выше в группе больных с ГИ — $38 \pm 3,4$ с (при референсных значениях 24–35 с), средний уровень Д-димера в исследуемой группе составил $2,3 \pm 1,6$ мкг/мл (норма — 0,5 мкг/л). Однако достоверных различий между

группой исследования и контрольной выявлено не было ($p > 0,05$).

Проведен анализ липидного спектра, в частности холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, что показал отсутствие достоверных отличий ($p > 0,05$) всех показателей, за исключением липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у исследуемых групп концентрация холестерина составила $6,04 \pm 1,5$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — $3,7 \pm 1,4$ ммоль/л, что в пределах допустимых значений при беременности, но выше, чем у небеременных [24]. Это объясняется тем, что во время беременности вследствие угнетения активности липазы под влиянием эстрогенов происходит увеличение концентрации липидов, что может указывать на косвенные признаки раннего атеросклероза сосудов. Атеросклероз является основной причиной инсульта у пожилых лиц, однако, по данным D. Wiebers, у 15–25% беременных с фатальным инсультом были выявлены атеросклеротические поражения сосудов [25].

Как в российской, так и в зарубежной литературе в последние годы большой интерес проявляется к изучению роли тромбофилий как фактору риска развития ИИ [16, 21]. В исследуемой нами группе часть пациентов были исследованы на генетическую предрасположенность к тромбозам. Важно отметить, что выявлены различные формы мутаций в группе с ИИ у 16 (66,7%) женщин, с ГИ — у 2 (28,5%) женщин. Так, в группе с ИИ выявлены следующие мутации генов: ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) у 7 (43,8%) женщин, из них в гомозиготной форме у 2 (28,6%), гликопротеина ITG A2 в гетерозиготной форме у 6 (37,5%), мутация Лейдена в гетерозиготной форме у 5 (31,3%), мутация гена фибриногена в гетерозиготной форме у 2 (12,5%) женщин. Случаев мутации протромбина G20210A не выявлено. При анализе генов фолатного цикла обнаружены мутации гена MTHFR C677 T у 9 (56,3%) женщин, из них в гомозиготной у 3 (33,3%), мутация гена MTRR у 9 (56,3%), из них в 2 (22,2%) случаях в гомозиготной форме. По данным Субботовской с соавт. [26], при сравнении групп доля гомозиготного варианта PAI-1 4G/4G в группе пациентов имеющих тромбоз в анамнезе, составила 51%, что выше, чем в группе здоровых (4,2%). В исследовании Nowak-Gottl и et al. [27] при исследовании детей до 16 лет с ишемическим инсультом частота Лейденской мутации составила 20%. По данным Lonneke M. L. et al мутация C677 T MTHFR ассоциирована с высоким риском развития ИИ, так как это приводит к гипергомоцистеинемии [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предпринята попытка выявить факторы риска развития инсульта у беременных. Из всех перенесших инсульт статистически достоверными факторами риска являются: курение, прием контрацептивных средств, наличие хронических забо-

леваний, в том числе отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Однако не исключается роль и других факторов, в связи с чем изучение их роли будет продолжено как лабораторными, так и другими методами. Безусловно, при сочетании воздействия факторов риска вероятность развития инсульта возрастает.

Список литературы

1. Бакунц Г.О. Эндogenous факторы церебрального инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 360 с.
2. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79 (3): 240–245. DOI: 10.1136/jnnp.2007.116939
3. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005; 106 (3): 509–516. DOI: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
4. Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120 (2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c
5. Tang C-H, Wu C-S, Lee T-H, Hung S-T, Yang C-YC, Lee C-H, Chu P-H. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. *Stroke*. 2009 Apr;40 (4):1162–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540880
6. Fernandes SM, Arendt KW, Landzberg MJ, Economy KE, Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Mar;8 (3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179
7. Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995–2006. *BJOG*. 2011 Feb;118 (3):345–52. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02743.x
8. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009 Jun;113 (6):1299–306. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25
9. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the US, 1994–2004. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33 (4):768–73. DOI: 10.2337/dc09-1801
10. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202 (4):353.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.011
11. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *J Am Med Assoc*. 2006; 295 (13): 1549–1555. DOI: 10.1001/jama.295.13.1549
12. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics*. 2010 Jan;125 (1):4–15. DOI: 10.1542/peds.2009-2416
13. Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest*. 2010 May;40 (5):451–64. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02281.x
14. Berthet K, Laverne T, Cohen A, Guize L, Bousser M, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000; 31 (2): 398–403. DOI:10.1161/01.str.31.2.398
15. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*. 2005; 36 (7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.str.0000170635.45745.b8
16. Ng KW, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011 Feb 8;2011:670138. DOI: 10.4061/2011/670138
17. Scolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001; 248 (9): 756–761. DOI:10.1007/s004150170090
18. Soriano D, Carp H, Seidman DS, Schiff E, Langevitz P, Mashach S, Dilitzky M. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Mar;81 (3):204–7. DOI:10.1034/j.1600-0412.2002.810303.x
19. Beal CC, Faucher MA. Stroke and pregnancy: an integrative review with implications for neuroscience nurses. *J Neurosci Nurs*. 2015 Apr;47 (2):76–84; quiz E1. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000119
20. Lu Ban, Sprigg N, Sultan A, Nelson-Piercy C, Bath P, Ludvigsson J, et al. Incidence of First Stroke in Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age: A Population-Based Cohort Study From England. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 21;6 (4). pii: e004601. DOI: 10.1161/JAHA.116.004601
21. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Значение оценки системы гемостаза для определения тактики ведения беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2014;8 (1):15–25.
22. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med*. 2009; 38 (7–8): 1120–1125. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018
23. Kersten I, Lange A, Peter Haas J, Fusch C, Lode H, Hoffmann W, Thyrian J. Chronic diseases in pregnant women: prevalence

and birth outcomes based on the SNIIP-study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Feb 19;14:75. DOI: 10.1186/1471-2393-14-75

24. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009, 763 с.

25. Wiebers D. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. Arch Neurol. 1985; 42 (11): 170–178. DOI:10.1001/archneur.1985.04060100092030

26. Субботовская А. И., Цветовская Г. А., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И. Полиморфизм гена ингибитора активатора

плазминогена в оценке риска развития тромбозов различной локализации (пилотное исследование). Российский кардиологический журнал. 2015; 10 (126): 50–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-50-53

27. Green D. Thrombophilia and stroke. Top Stroke Rehabil. 2003; 10 (3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK

28. de Lau LM, Leebeek FW, de Maat MP, Koudstaal PJ, Dippel DW. Screening for coagulation disorders in patients with ischemic stroke. Expert Rev Neurother. 2010 Aug;10 (8):1321–9. DOI: 10.1586/ern.10.104

References

1. Bakunts G. O. Endogennye faktory tserebral'nogo insul'ta [Endogenous factors of cerebral stroke]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011, 360 p. (In Russian).
2. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79 (3): 240–245. DOI: 10.1136/jnnp.2007.116939
3. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005; 106 (3): 509–516. DOI: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
4. Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012 Aug;120 (2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c
5. Tang C-H, Wu C-S, Lee T-H, Hung S-T, Yang C-YC, Lee C-H, Chu P-H. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. Stroke. 2009 Apr;40 (4):1162–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540880
6. Fernandes SM, Arendt KW, Landzberg MJ, Economy KE, Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Mar;8 (3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179
7. Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995–2006. BJOG. 2011 Feb;118 (3):345–52. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02743.x
8. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. Obstet Gynecol. 2009 Jun;113 (6):1299–306. DOI: 10.1097/AOG.0b013e-3181a45b25
9. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the US, 1994–2004. Diabetes Care. 2010 Apr;33 (4):768–73. DOI: 10.2337/dc09-1801
10. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. Am J Obstet Gynecol. 2010 Apr;202 (4):353.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.011
11. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. J Am Med Assoc. 2006; 295 (13): 1549–1555. DOI: 10.1001/jama.295.13.1549
12. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. Pediatrics. 2010 Jan;125 (1):4–15. DOI: 10.1542/peds.2009-2416
13. Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. Eur J Clin Invest. 2010 May;40 (5):451–64. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02281.x
14. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser M, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. Stroke. 2000; 31 (2): 398–403. DOI:10.1161/01.str.31.2.398
15. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. Stroke. 2005; 36 (7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.str.0000170635.45745.b8
16. Ng KW, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. Stroke Res Treat. 2011 Feb 8;2011:670138. DOI: 10.4061/2011/670138
17. Scolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. J Neurol. 2001; 248 (9): 756–761. DOI:10.1007/s004150170090
18. Soriano D, Carp H, Seidman DS, Schiff E, Langevitz P, Mashach S, Dilitzky M. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Mar;81 (3):204–7. DOI:10.1034/j.1600-0412.2002.810303.x
19. Beal CC, Faucher MA. Stroke and pregnancy: an integrative review with implications for neuroscience nurses. J Neurosci Nurs. 2015 Apr;47 (2):76–84; quiz E1. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000119.
20. Lu Ban, Sprigg N, Sultan A, Nelson-Piercy C, Bath P, Ludvigsson J, et al. Incidence of First Stroke in Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age: A Population-Based Cohort Study From England. J Am Heart Assoc. 2017 Apr 21;6 (4). pii: e004601. DOI: 10.1161/JAHA.116.004601
21. Akinshina SV, Makatsariya AD, Bitsadze VO. Pregnancy in women with history of ischemic stroke and thrombophilia. Obstetrics,

Gynecology and Reproduction. 2014;8 (1):15–25. (In Russian).

22. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med.* 2009; 38 (7–8): 1120–1125. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018

23. Kersten I, Lange A, Peter Haas J, Fusch C, Lode H, Hoffmann W, Thyrian J. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIIP-study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Feb 19;14:75. DOI: 10.1186/1471-2393-14-75

24. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinskii V. E., Savel'eva G. M. *Akusherstvo [Obstetrics]*. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2009, 763 p. (In Russian).

25. Wiebers D. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol.* 1985; 42 (11): 170–178. DOI:10.1001/archneur.1985.04060100092030

26. Subbotovskaya AI, Tsvetovskaya GA, Slepukhina AA, Lifshitz GI. Plasminogen activator inhibitor gene polymorphism in evaluation of the various localization thrombosis risks (pilot study). *Russian Journal of Cardiology.* 2015; 10 (126): 50–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-50-53

27. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2003; 10 (3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK

28. de Lau LM, Leebeek FW, de Maat MP, Koudstaal PJ, Dippel DW. Screening for coagulation disorders in patients with ischemic stroke. *Expert Rev Neurother.* 2010 Aug;10 (8):1321–9. DOI: 10.1586/ern.10.104

Информация об авторах:

Тайтубаева Гульнар Кусаиновна, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>

Грибачева Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Петрова Екатерина Валериевна, аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Попова Татьяна Федоровна, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Information about authors:

Gul'nar K. Taitubaeva, postgraduate student of the neurological department of Novosibirsk State Medical University. E-mail: gulnar_taitubaeva@mail.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5987-6838>

Irina A. Gribacheva, PhD, professor of the neurological department of Novosibirsk State Medical University. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Ekaterina V. Petrova, postgraduate student of the neurological department of Novosibirsk State Medical University. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Tat'yana F. Popova, PhD, professor of the neurological department of Novosibirsk State Medical University. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>



ЭКСТРАКРАНИАЛЬНАЯ НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ СОННОЙ АРТЕРИИ В ПРИЧИНАХ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

И.П.Дуданов^{1,2}, С.В.Ордынец², И.А.Лукинский², Б.С.Абузаб¹, В.В.Ахметов¹, А.А.Шабонов¹, О.П.Вербицкий²

1. ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33
2. Региональный сосудистый центр СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 194104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Резюме

Цель исследования. Представить опыт лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, причиной которых являлось неатеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы. В течение 2011–2015 гг. наблюдали 4118 больных с острым ишемическим инсультом. Из них 589 больных (14,3%) были оперированы в остром периоде инсульта в сроки от 4–6 ч до 14 сут. Причиной инсульта у них являлись различные виды патологии экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (ЭБЦА). Из этого количества с атеросклеротическими стенозами сонных артерий было оперировано 336 больных (57,1%), с неатеросклеротической патологией сонных артерий — 253 больных (42,9%). Из этих 253 больных у 10 (3,9%) больных обнаружена диссекция интимы сонных артерий, у 14 (5,5%) обнаружены аневризмы в экстракраниальном сегменте общей сонной артерии (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА), у 229 (90,6%) выявлены различные виды извитостей и перегибов сонных артерий и фиброзная дисплазия. Все больные оперированы. Выполнены различные виды реконструкций сонных артерий с хорошим клиническим эффектом. Летальных исходов не отмечено.

Заключение. Данные, полученные в исследовании, подтверждают мнение о том, что не только атеросклеротические поражения ВСА являются показанием к хирургическому лечению именно в ранние сроки. Этот этап является важной составной частью комплексной реабилитации больных с острым ишемическим инсультом.

Ключевые слова:

ишемический инсульт, реконструктивные операции на сонных артериях, диссекция сонной артерии, патоизвитость сонных артерий, аневризма сонной артерии

Оформление ссылки для цитирования статьи

Дуданов И.П., Ордынец С.В., Лукинский И.А., Абузаб Б.С., Ахметов В.В., Шабонов А.А., Вербицкий О.П. Экстракраниальная неатеросклеротическая патология сонной артерии в причинах развития острого ишемического инсульта. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 35-49. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-4

Для корреспонденции

Ахметов Владимир Вениаминович, к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 115280, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. E-mail: avv60@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EXTRACRANIAL NON-ATHEROSCLEROTIC PATHOLOGY OF THE CAROTID ARTERY IN THE CAUSES OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

I.P.Dudanov^{1,2}, S.V.Ordynets², I.A.Lukinskiy², B.C.Abuazab¹, V.V.Akhmetov¹,
A.A.Shabonov¹, O.P.Verbitskiy²

1. Petrozavodsk State University, 33, Lenina pr., Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russia

2. Regional vascular center, Mariinsky City Hospital, 56, Liteyniy pr., St. Petersburg, 194104, Russia

Abstract

Purpose. We present the experience of treatment of patients with cerebral vascular accident by the ischemic type, the cause of which was non-atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries.

Materials and methods. During 2011–2015 years 4118 patients with acute ischemic stroke were observed. Of these, 589 patients (14.3%) were operated in the acute period of stroke in the period from 4–6 hours to 14 days. The cause of the stroke was various types of pathology of the extracranial divisions of the brachiocephalic arteries (EDBA). Of this number, with atherosclerotic carotid artery stenoses, 336 patients (57.1%) were operated on, with non-atherosclerotic pathology of carotid arteries — 253 patients (42.9%). Of these 253 patients, dissection of the intima of the carotid arteries was detected in 10 (3.9%) patients, aneurysms in the extracranial segment of the ECA and ICA were detected in 14 (5.5%), and 229 (90.6%) revealed various types of tortuosity and kinks carotid arteries and fibrous dysplasia. All patients are operated on. Various types of reconstructions of carotid arteries with a good clinical effect have been performed. There were no lethal outcomes.

Conclusions. The data obtained in the study confirm the opinion that not only atherosclerotic lesions of the ICA are an indication for surgical treatment at an early date. This stage is an important part of the comprehensive rehabilitation of patients with acute ischemic stroke.

Keywords:

ischemic stroke, reconstructive operations on carotid arteries, dissection of the carotid artery, pathology of the carotid arteries, aneurysm of the carotid artery

For citation

Dudanov I.P., Ordynets S.V., Lukinskiy I.A., Abuazab B.C., Akhmetov V.V., Shabonov A.A., Verbitskiy O.P. Extracranial non-atherosclerotic pathology of the carotid artery in the causes of acute ischemic stroke. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 35-49. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-4

For correspondence

Vladimir V. Akhmetov, PhD, doctoral student, Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, vascular surgeon, City Clinical Hospital №13 of the Department of Health of Moscow.

Address: 15 Lenskaya str., Moscow, 115280, Russia. E-mail: avv60@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 17.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Эндартерэктомия при атеросклеротических стенозах сонной артерии представляет собой важнейший этап в лечении этой патологии — наиболее разработанный как по показаниям, так и техническим аспектам. При этом это действительно только этап в лечении стенозов, наиболее эффективный и показательный в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) либо превентивный в развитии центральных неврологических расстройств. Другие виды патологии сонных артерий часто не рассматриваются в этиологии развития ишемии головного мозга [1–4]. Однако обнаружение таких видов поражения сосудов требует опыта оператора и знания технических особенностей их восстановления.

К таким поражениям относятся спонтанные диссекции, аневризмы сонных артерий в экстракраниальном сегменте, патологические деформации и фиброзная дисплазия. По данным А. Thevenet [5] из опыта его клиники, на 1818 вмешательств на сонных артериях, выполненных в течение 25 лет, неатеросклеротические поражения сосудов встретились в 10% случаев (181 наблюдение). Распределение по формам неатеросклеротического поражения в клинике автора представлено в таблице 1.

Высокая частота встречаемости неатеросклеротической сосудистой патологии в причинах возникновения ИИ: диссекций [6–8], экстракраниальных аневризм [1–4, 9] и патологических деформаций [10, 11] подтверждала их патогенетическую роль в развитии недостаточности мозгового кровообращения. В этих работах отмечен высокий уровень частоты встречаемости пациентов с С- и S-образными извитостями магистральных сосудов (54,4%). В преобладающем количестве случаев наблюдалось поражение сосудистой стенки в области деформации и в прилегающих отделах артерии — 93,9%. Однако совокупность патологических факторов в виде исходно деформированного, функционально неполноценного по пропускной способности сосуда и присоединяющегося атеросклеротического поражения, усугубляющего нарушение проходимости экстракраниальных артерий (ЭЦА), приводило к быстрому развитию недостаточности кровообращения головного мозга [1, 3, 9–11].

Диссекции интимы сонных артерий встречаются реже всего — в 3,9% количества случаев неатеросклеротических поражений (около 1,7% общего количества вмешательств) [7, 12]. Такое поражение характеризуется острым проявлением дефекта медиального слоя сосудистой стенки в виде короткого разрыва с формированием субинтимальной гематомы. Даже возможно формирование параллельного «ложного» просвета, который быстро заполняется тромбом. Причиной диссекций могут быть манипуляции на шее, резкие переразгибания и повороты головой (рис. 1 а, b, c). Такие манипуляции на шее часто происходят при занятии спортом [13–15]. Этот процесс может распространяться под медиальной оболочкой до адвентиции, часто вплоть до образования субинтимальной массивной гематомы или посттравматической аневризмы [13, 15–17].

В острой стадии зона диссекции может распространяться вдоль артерии, вниз и вверх, с отслойкой интимы от места «разрыва» ее на большом протяжении. Внешний диаметр артерии остается неизменным. Отслойка с образованием эффекта «сдавления» происходит в просвет сосуда, что сопровождается сужением внутреннего просвета — «ложным» стенозированием ее на различном протяжении [9].

Диагностика диссекций основана на клинических признаках, оценке симптомов церебральной ишемии и подтверждается скрининговым ультразвуковым методом диагностики и, по крайней мере, одним из исследований с контрастированием, таких как магнитно-резонансная ангиография (МРА), КТ-ангиография (КТАГ) или диагностическая церебральная ангиография (ДЦА) [18, 19]. Первоочередным методом обследования является дуплексное исследование, данные которого иногда более показательны, чем контрастные методы (рис. 2).

Bogousslavsky J. и соавт. (1987) [9, 18, 20] различают несколько ангиографических признаков последствий таких повреждений интимы, представленных на рисунке 3:

1) протяженный стеноз в виде равномерного резкого сужения просвета внутренней сонной артерии

Таблица 1. Неатеросклеротическая патология сонных артерий, требующая хирургической коррекции (цит. по Thevenet A., 1987)

Table 1. Non-atherosclerotic pathology of carotid arteries requiring surgical correction (cited in Thevenet A., 1987)

№	Виды неатеросклеротической патологии сонной артерии (n = 181)	n (%)
1.	Диссекции интимы	16 (9)
2.	Аневризмы (в экстракраниальном сегменте ОСА или ВСА)	35 (19)
3.	Извитости, перегибы и фиброзная дисплазия	130 (72)

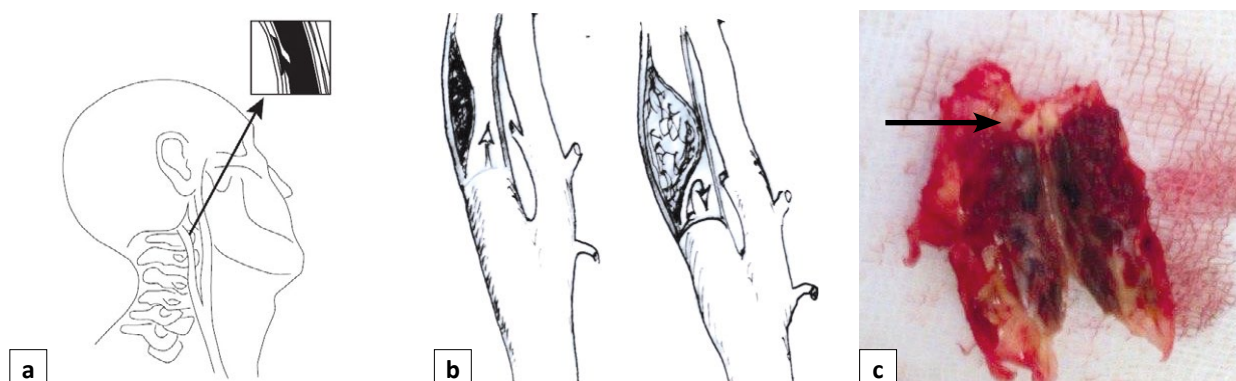


Рис. 1 (а, b, c). Дефект медиального слоя сосудистой стенки в виде короткого разрыва (а) по Bogousslavsky J. и соавт. (1987), формирование субинтимальной гематомы с «ложным стенозированием» просвета артерии (b). Субинтимальная гематома у больного И., 56 лет, перенесшего ОНМК (с) (собственное наблюдение, препарат после тромбинэктомии, место диссекции интимы сонной артерии указано стрелкой).

Fig. 1 (a, b, c). Defect of the medial layer of the vascular wall in the form of a short rupture (a) according to Bogousslavsky J. et al. (1987), forming a subintimal hematoma with a "false stenosis" of the artery lumen (b). Subintimal hematoma in patient I., 56 years old, who underwent acute violation of cerebral circulation (c) (own observation, drug after thrombinectomy, place of dissection of carotid intima is indicated by an arrow).



Рис. 2. Данные ультразвукового сканирования (а) и МСКТ-ангиографии (b, c) при острой диссекции интимы (собственное наблюдение, первичная диагностика диссекции интимы больной С., 37 лет, возникшей при кратковременном выраженном переразгибании шеи кзади (указано стрелкой)).

Fig. 2. Data of ultrasonic scanning (a) and MSCT angiography (b, c) for acute intima dissection (own observation, primary diagnosis of dissymetomy of intima of patient C., 37 years old, arisen at brief transgression of neck behind (indicated by an arrow)).

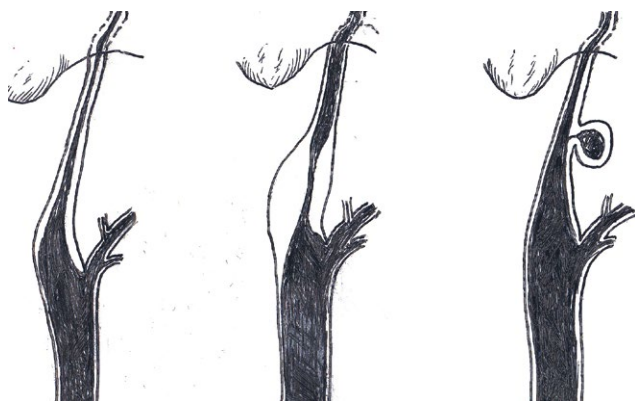


Рис. 3 (а, b, c). Ангиографические признаки диссекции внутренней сонной артерии (схема) [9].

Fig. 3 (a, b, c). Angiographic signs of dissection of the internal carotid artery (scheme) [9].

(BCA) сразу после нормального размера луковицы и до канала сонной артерии или даже выше этого уровня (рис. 3 а);

2) короткая сегментарная «стеноз-окклюзия» в экстракраниальном сегменте BCA при практически неизмененных других сегментах артерии; редко может наблюдаться параллельный просвет артерии, окклюзия в виде «хвоста редиски» (рис. 3б);

3) аневризматическое мешковидное пристеночное расширение, за которым артерия чаще всего имеет узкий просвет из-за субинтимальной «гематомы» (рис. 3с).

Аневризмы экстракраниального сегмента сонных артерий, как мы видим из таблицы 1, встречаются несколько чаще: 5,5% случаев (1,9% общего количества вмешательств) [1, 2, 4]. Они характеризуются припухлостью в проекции, совпадающей анатомически с проекцией сосудистого пучка в средней части шеи или в подчелюстной области, проявлениями церебральной ишемии. Этиологические факторы отличаются большим разнообразием. Но несмотря

на этиологию возникновения аневризмы, единственным способом ее ликвидации является хирургический. Наблюдается такая патология в разном возрасте — от юного [6] до преклонного [14, 15].

Все аневризмы можно разделить на следующие виды:

— аневризмы посттравматические. Обычно появляются после проникающих повреждений или тупых травм шеи. Сюда же можно включить травматические диссекции (в эту группу не входят ложные аневризмы после каротидной эндартерэктомии);

— спонтанные аневризмы. Они могут иметь инфекционное происхождение, после локальных воспалительных процессов. Могут возникать при атеросклеротическом поражении или при врожденной фиброзной дисплазии медиальной оболочки артерии с последующим разрывом ее.

Риск их значительного увеличения или острого разрыва при внезапном значительном сдавлении (выраженной компрессии), риск острого тромбоза преобладает над рецидивирующими преходящи-

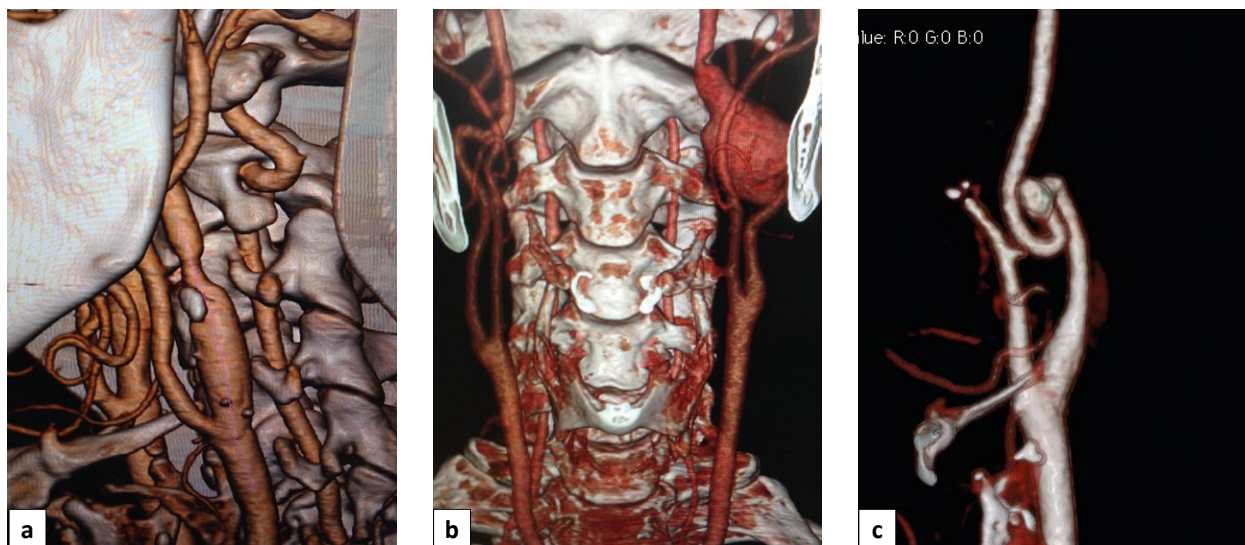


Рис. 4 (а, б, с). Разновидности аневризм внутренней сонной артерии и варианты их топографического расположения: а — фузиформные аневризмы — обычно речь идет о пролонгированной (протяженной, вытянутой) дилатации проксимального сегмента внутренней сонной артерии; б — мешотчатые аневризмы — представляют собой округлые, иногда объемные, расположенные «в стороне» от основного просвета внутренней сонной артерии, как правило, в месте или выше места диссекции стенки сосуда, часто с трудом определяемой шейкой и трудно дифференцируемой с извитостью. Могут располагаться рядом с основным стволом, где частью стенки аневризмы является измененный сосуд или, особенно аневризмы малого размера, представляют собой «ложную петлю»; с — аневризмы прочие, характеризующиеся наличием одной или нескольких модификаций ангиографических изображений в основном малого размера и представляющие собой «карманы» в области диссекции интимы. В просвете артерии могут при этом определяться участки стенозов из-за формирующихся изгибов сосуда, стенки или сформировавшихся тромбов.

Fig. 4 (a, b, c). Varieties of aneurysms of the internal carotid artery and variants of their topographical arrangement: a — fusiform aneurysms — usually it is a question of prolonged (extended, elongated) dilatation of the proximal segment of the internal carotid artery; b — sacular aneurysms — are rounded, sometimes voluminous, located “apart” from the main lumen of the internal carotid artery, usually at or above the site of the dissection of the vessel wall, often with a difficultly defined neck and difficult to differentiate with crimp. Can be located next to the main trunk, where part of the aneurysm wall is an altered vessel or, especially, small aneurysms, constitute a “false loop”; c — other aneurysms, characterized by the presence of one or more modifications of angiographic images of mostly small size and representing “pockets” in the area of intima dissection. In the lumen of the artery, the sites of stenosis can be determined at the same time because of the forming bends of the vessel, the wall, or the formed thrombi.

ми нарушениями мозгового кровообращения, обусловленными частой миграцией микроэмболов [21, 22].

Различают три типа морфологических разновидностей и топографического расположения аневризм ВСА (рис. 4 а, б, с — примеры из собственных наблюдений):

1) в основании шеи — обычно распространяющиеся с общей сонной артерией (ОСА) или с ее бифуркации, начального сегмента (луковицы) ВСА, располагающейся ниже угла нижней челюсти (рис. 4 а). Эти формы клинически проявляются «припухлостью» боковой части шеи пациента, хорошо доступной для манипуляций, и не представляют сложности для хирурга;

2) высокие аневризмы — представляют собой локальные эктазии экстракраниального сегмента ВСА в области позади шиловидного отростка (рис. 4 б, с). Как правило, они располагаются выше угла нижней челюсти в проекции и на уровне первого-второго шейных позвонков. Эти формы, как правило, развиваются кнутри и кзади, к глотке и к основанию черепа сверху и отграничены шиловидным отростком спереди, представляют немало проблем и трудностей для хирурга как в выборе доступа, так и сохранении и предупреждении контузии нервных стволов во время хирургических манипуляций;

3) тромбозы внутри аневризмы — в полости могут быть пристеночные тромбы, не всегда диагностируемые при ангиографии, или тромбозы всего аневризматического мешка — именно они являются причиной ОНМК эмболического генеза. Также при сочетании таких поражений с атеросклерозом сосудов они могут быть дополнительным источником эмболов. Именно эти возможные проблемы требуют щадящей техники выполнения вмешательства.

Третий вид неатеросклеротической патологии, обусловленной **дисплазией стенки сосуда или патологической извитостью**, встречается не реже и тоже требует преимущественно хирургической коррекции [3, 4].

Повышенную опасность развития как первичного, так и повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза вызывает и сочетание атеросклеротического стенозирующего поражения сонных артерий (СА) с патологической деформацией (ПД) — извитостью, углообразованием, петлеобразованием, которые встречаются примерно в 40–60% случаев. Результаты проведенных исследований показали, что ПД ВСА имеют четкую тенденцию к прогрессированию гемодинамических нарушений и нарастанию выраженности симптомов сосудистой мозговой недостаточности (СМН). При развитии повторного инсульта нетрудоспособными остаются 40–69% пациентов, 16–55% общего количества погибают и только у 2–12% пациентов происходит восстановление большинства утраченных функций и сохранение трудоспособности. Все это обуславливает чрезвычайную актуальность профилактики повторного инсульта именно в раннем периоде ОНМК. Активная хирургическая тактика в остром периоде ИИ позволяет устранить факторы риска повторного ОНМК, а также значительно усугубляющий возникший при первом нарушении неврологический дефицит.

В настоящее время патологические деформации ВСА занимают второе место (после атеросклероза сосудов) среди причин, приводящих к развитию как острой, так и хронической сосудисто-мозговой недостаточности. По мнению многих авторов, причиной ПД ВСА является нарушение эмбриогенеза [14–17, 23]. Существует мнение, что конфигурационные аномалии СА у людей пожилого возраста — результат дегенеративно-дистрофических изменений в стенке сосуда, возникающих при атеросклерозе, артериальной гипертензии и старении. Некоторые авторы считают, что высокое внутрипросветное давление может приводить к перегибу ВСА. На фоне артериальной гипертензии ВСА, имеющая две зоны фиксации — дуга аорты и канал височной кости, удлиняется с образованием извитости в ка-

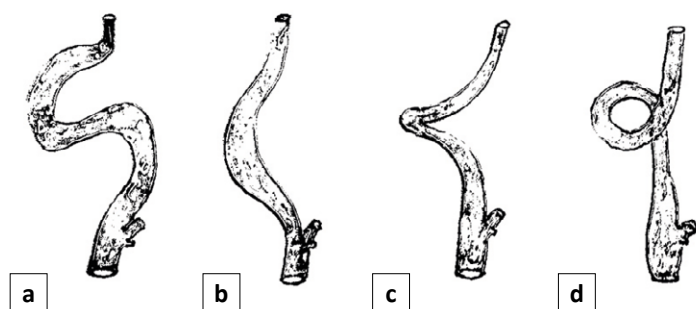


Рис. 5. Типы патологической деформации ВСА по J.Weibel и W.Fields (1965), обозначенные как извитость (а, b, «tortuosity»), перегиб артерии (с, «kinking») и петлеобразование (d, «coiling»).

Fig. 5. Types of pathological deformation of the ICA according to J.Weibel and W. Fields (1965), designated as tortuosity (a, b, "tortuosity"), arterial bending (c, "kinking") and looping (d, "coiling").

честве защитного механизма интракраниальных артерий от гипертензии.

Наиболее часто применяют классификацию патологических деформаций ВСА, предложенную в 1965 г. J. Weibel и W. Fields [10, 11]. Авторы выделяют три типа деформации, обозначая их как извитость («tortuosity»), перегиб артерии («kinking») и петлеобразование («coiling») (рис. 5). Под извитостью («tortuosity») понимается S- (рис. 5 а) или С-образная (рис. 5 б) деформация ВСА без острых углов и видимых нарушений кровотока; под перегибом («kinking») — гемодинамически значимое углообразование (угол перегиба ВСА менее 90°) со стенозированием просвета артерии (рис. 5 с). Петлеобразование («coiling») (рис. 5 d) характеризуется врожденной круговой деформацией с образованием петли.

Клиническая симптоматика ПД ВСА очень многообразна [18], в то же время патогномоничных симптомов и синдромов, как правило, нет. Чаще всего проявляется клиническая картина общемозговых расстройств в виде головных болей, головокружения, шума и звона в ушах, когнитивных нарушений. Неврологический дефицит может проявляться в виде транзиторных ишемических атак (ТИА). В 43% наблюдений выявляют транзиторные нарушения зрения (*amaurosis fugax*). По данным литературы, количество больных с перенесенным или оставшимся неврологическим дефицитом варьирует от 3 до 36%.

Показания к операции. В приведенных нами источниках литературы [1–4, 10, 11, 24, 25] одним из условий в определении показаний к восстановительным операциям является время продолжительностью от нескольких часов или суток до 2–3 мес от появления первых симптомов до проведения инструментальной диагностики и определения показаний к реконструкции.

В данной статье представлен наш опыт лечения больных с неатеросклеротической патологией сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2011–2015 гг. наблюдали 4118 больных с острым ИИ. Из них 589 больных (14,3%) были оперированы в остром периоде инсульта в сроки от 4–6 ч до 14 сут. Причиной инсульта у них являлись различные виды патологии экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (ЭБЦА). Из этого количества с атеросклеротическими стенозами сонных артерий было оперировано 336 больных (57,1%), с неатеросклеротической патологией СА — 253 больных (42,9%). Распределение по видам неатеросклеротического поражения ЭБЦА представлено в таблице 2.

Все больные при поступлении осматривались неврологом с оценкой неврологического статуса. Выполнялось дуплексное исследование брахиоцефальных артерий. Далее больного осматривал сосудистый хирург. При необходимости выполнялся один из рентгеноконтрастных методов исследования брахиоцефальных артерий: КТАГ или МРТ. После получения данных о причинах ОНМК решался вопрос о необходимости оперативного лечения.

Ниже рассмотрим подробно каждый вид такого поражения с результатами обследования и оперативного лечения.

Диссекции интимы

Наш опыт. Среди оперированных нами 589 пациентов со стенозами и окклюзией СА в остром периоде ИИ, с диссекцией интимы, ставшей причиной острых ишемических церебральных расстройств, были 10 пациентов (1,7%). 8 мужчин в возрасте от 21 до 61 лет (средний возраст — $46 \pm 5,4$ года) и 2 женщины в возрасте 37 и 39 лет. Это были лица с активными занятиями спортом или профессиональными выраженными физическими нагрузками (3 пациента). У 6 пациентов симптомы ишемии головного мозга возникли остро во время спортивных тренировок, связанных с нагрузками в виде подъема тяжестей или движением с большой скоростью.

Таблица 2. Виды неатеросклеротической патологии сонных артерий, явившиеся причиной острого ишемического инсульта и подвергнутые хирургической реконструкции по экстренным и срочным показаниям
Table 2. Types of non-atherosclerotic pathology of carotid arteries, which were the cause of acute ischemic stroke and subjected to surgical reconstruction for urgent and emergency indications

№	Виды неатеросклеротической патологии сонной артерии (n = 253)	n (%)
1.	Диссекции интимы	10 (3,9)
2.	Аневризмы (в экстракраниальном сегменте ОСА или ВСА)	14 (5,5)
3.	Извитости, перегибы и фиброзная дисплазия	229 (90,6)
Всего		253 (100)

У 1 пациентки возникновение диссекции было обусловлено кратковременным выраженным перегибанием шеи кзади.

Артериальная гипертензия в анамнезе отмечена у 5 пациентов с подъемом артериального давления до 180–200/90–100 мм рт. ст. Ни один из пациентов до поступления в стационар не обращался к неврологу с какими-либо симптомами центральных церебральных или периферических расстройств. В анамнезе не было вмешательств или медицинских манипуляций на шее. Пациенты не имели острых или хронических заболеваний легких, сопровождающихся кашлем. Из общих симптомов пациенты отмечали головные боли (у 5 пациентов), боли в шее (у 4 пациентов) и внезапно появившийся систолический шум (у 1 пациентки).

Клинические неврологические проявления при поступлении в стационар были обусловлены преимущественно остро появившимися и прогрессирующими центральными неврологическими расстройствами в виде оглушения, выраженных речевых расстройств, снижения мышечной силы в конечностях до пареза, нарушения функции глотания. Средняя оценка по неврологическим шкалам имела следующие показатели: шкала Бартел — 20, NIHSS — 15, шкала Ренкина — 4, шкала Ривермид — 1, шкала Глазго — 15.

Инструментальные исследования: после ультразвукового исследования обязательно использовали одну из аппаратных визуализаций: МРА, КТАГ, или диагностическую церебральную ангиографию (АГ). В исследование включали визуализацию обеих ВСА и позвоночных артерий (ПА) в экстра- и интракраниальном сегментах.

Диссекция классифицировалась как спонтанная, когда возникала неожиданно для пациента или была четко связана с такими событиями, как резкое движение шеи, незначительные травмы шеи или головы, манипуляции в виде массажа, или с наличием у пациента выраженного кашля. В соответствии с протоколом, пациентам проводили двойную антитромбоцитарную терапию, состоящую из клопидогреля (75 мг в день) после нагрузочной дозы 300 мг и аспирина (75 мг ежедневно) сразу же после визуализации сосудистого повреждения, несмотря на наличие ишемического очага.

Необходимо отметить, что лишь в одном случае в остром периоде ОНМК мы использовали тромболитическую терапию. Терапия без видимого эффекта, вероятно, из-за протяженности и массивности тромбоза. Девяти другим больным тромболизис не выполнялся.

Мы использовали следующие варианты хирургического вмешательства для восстановления перфузии головного мозга:

1) резекция-протезирование — это метод использовали в случае протяженных диссекций. При этом происходит полное удаление патологически измененного сегмента сосуда и сочетанных поражений. Техника выполнения вмешательства не отличается от протезирования сосуда любой локализации. Используется наиболее адекватный материал — аутоартерия (лучевая) или аутовена. К трудностям вмешательства можно отнести необходимость широкого доступа, контроля дистального неизмененного сегмента артерии при его высоком расположении, соблюдение осторожности при работе вблизи с черепными нервами. Такой вид операции выполнен у 1 больного;

2) резекция-анастомоз — идеальный для хирурга способ восстановления при иссечении локальных аневризм в сочетании с извитостью, стенозов, иссечении тромбов. После мобилизации сосуда, резекции патологического сегмента накладывается анастомоз «конец в конец»; использование этого варианта требует предварительной оценки состояния ВСА с целью избежать чрезмерного натяжения и последующей несостоятельности анастомоза. Такой вид операции выполнен у 2 больных;

3) резекция-краевой шов — как правило, этот вариант используется при изолированных мешотчатых аневризматических расширениях проксимального сегмента ВСА. Несложный в выполнении и получении хорошего результата. Такой вид операции выполнен у 1 больного;

4) тромбинтимиэктомия — вскрытие сосуда с иссечением «отслоенной» интимы и тромбэктомией. При такой операции адвентиция рассекается продольно на всем протяжении диагностированной диссекции, иссекается отслоенная интима с обязательной фиксацией остающихся дистальных и проксимальных краев нитью Пролен 7/0. При этом «дистальный» временный гемостаз, как правило, выполняем баллонной окклюзией. Такой вид операции выполнен у 3 больных;

5) тромбэкстракция + стентирование — метод тромбэкстракции особо эффективен при протяженном тромбозе с «высоким» расположением тромбов и, тем более, в случаях сочетанного интракраниального протяженного его распространения. Он позволяет после удаления тромба фиксировать флотирующие фрагменты интимы в просвете сосуда введением стента. Важными условиями выполнения этого варианта восстановления проходимости СА является наличие в учреждении экстренной рентгенэндоваскулярной службы и специалиста, владеющего в совершенстве методами тромбэкстракции. Важными в таких случаях являются и временные параметры — время от появления симптомов до начала манипуляций не более

4–6 ч. Также необходима оценка выраженности ишемии ткани головного мозга методом КТ-перфузии. Такой вид операции выполнен у 2 больных.

Только одну больную не оперировали. Активное наблюдение и консервативная терапия продолжались в течение 3 мес с выполнением ультразвукового сканирования. Пациентка нами была проинструктирована так, чтобы связаться с неврологом центра, если она отметит какие-либо новые или повторяющиеся симптомы церебральной ишемии, какие-либо новые или рецидивирующие симптомы. Пациентка должна проходить клиническое наблюдение и контрольное ультразвуковое исследование с интервалом 1 раз в месяц как минимум в течение 6 мес и далее до тех пор, пока не будет документально подтверждено выздоровление или прогрессирование. Эндоваскулярное лечение будет предложено, если в один из визитов документально будет подтверждено сохранение местных симптомов поражения интимы сосуда, или прогрессирование диссекции, или формирование большой аневризмы. Наблюдение за пациенткой продолжается.

Ни в одном из наших наблюдений не накладывалась лигатура на СА.

В наших наблюдениях во всех случаях решение о реваскуляризации принималось в кратчайшие сроки — от 2 до 8 ч от момента появления симптомов, выполнения инструментальной визуализации состояния сонных артерий. Этим мы объясняли отсутствие летальных исходов и успешную реабилитацию пациентов с ранним регрессом неврологических симптомов. Результаты хирургического восстановительного лечения представлены в таблице 3.

Результаты хирургического лечения при диссекции сонной артерии

Ранняя восстановительная операция с визуальным контролем состояния сосудистого русла —

одно из важнейших условий получения хороших и удовлетворительных результатов восстановления перфузии головного мозга и регресса неврологических симптомов. Наш опыт восстановительных вмешательств у 9 пациентов представлен в таблице 3. Ни у одного больного мы не наблюдали осложнений или неблагоприятных исходов, связанных с операцией. Также при наблюдении в отдаленном периоде в сроки от 3 мес до 4 лет не наблюдалось рецидива диссекций или повторных ОНМК. Лишь у одной пациентки с минимально выраженной локальной диссекцией интимы позвоночной артерии (рис. 2 а) избрана консервативная тактика. Пациенты соблюдают рекомендации как по дозированию физических нагрузок, так и медикаментозному лечению.

Аневризмы экстракраниального сегмента сонных артерий

Наш опыт. Среди оперированных нами 589 пациентов по поводу стенозов и окклюзий СА в остром периоде ИИ наблюдали 14 (2,4%) больных (15 оперативных вмешательств) с аневризмами сонной артерии в экстракраниальном сегменте. Возраст больных — от 23 до 82 лет, средний — 38 лет при аневризмах высокой локализации (4 наблюдения) и 59 — при аневризмах низкой локализации (10 наблюдений). Неврологические проявления у пациентов с аневризматическими образованиями ВСА представлены в таблице 4. Мы не наблюдали в нашей группе неблагоприятных исходов. Временное пережатие на период восстановления проходимость в среднем составило 38 ± 11 мин.

Методы хирургических реконструктивных вмешательств у пациентов с аневризматическими образованиями ВСА представлены в таблице 5.

У двух пациентов сразу после вмешательства наблюдали неврологические периферические расстройства, обусловленные операционной контузи-

Таблица 3. Результаты восстановительного хирургического лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, причиной которого была диссекция интимы ВСА (n = 9)
Table 3. Results of restorative surgical treatment of patients with acute cerebral circulation disorder, which was caused by intima dissection of ICA (n = 9)

Неврологическая оценка по шкалам	Исходная оценка	Оценка после операции	Оценка перед выпиской
Оценка по Бартел	18–20	30–35	70–80
Оценка по NIHSS	15–17	8–9	3–4
Оценка по Renkin	4	2	1
Оценка по Ривермид	1–2	4	12
Оценка по Глазго	14–15	15	15

ей нервов (выделение, тракция резинкой, растяжение раны расширителем) и выраженные в виде локальной ан- и гипестезии. Причем оба осложнения были у пациентов с высоким расположением гигантских аневризм. Регресс расстройств наблюдался в течение нескольких недель. Центральные неврологические нарушений не было ни в одном случае. Напротив, у одного пациента регрессировала бывшая ранее выраженная осиплость голоса.

Дисплазия стенки сосуда или патологическая извитость

Наш опыт. В нашем исследовании из 589 оперированных больных по поводу острого ИИ у 229 (39,9%) больных были выявлены атеросклеротические стенозы, сочетанные с различными видами ПИ.

Нами были выполнены следующие виды реконструкции ВСА при ПИ:

- резекция ВСА у устья с ее редрессацией и реимплантацией в собственное устье — 127 (55,4%) пациентам (рис. 6);
- резекция ВСА у устья с ее редрессацией и реимплантацией проксимальнее собственного устья —

73 (32,1%) пациентам (рис. 7);

- резекция зоны извитости ВСА с анастомозом конец в конец выполнена 27 (11,6%) пациентам (рис. 8);
- протезирование ВСА — 2 операции (0,9%) (рис. 6–9).

Вариант реконструктивного вмешательства определяется хирургом по анатомическим возможностям и по длине сегментов патологически измененной ВСА. Во многих случаях длина сегментов позволяет наложить анастомоз без признаков натяжения и без стенозирования анастомоза. В крайнем случае, восстановление кровоснабжения реализуется с использованием протезирования.

Послеоперационные осложнения в виде повторного ИИ у перенесших реконструктивные операции в течение 2 нед от начала заболевания наблюдали в одном случае. Повторный ИИ, подтвержденный при выполнении КТ-исследования головного мозга, как послеоперационное осложнение имел место у пациента на 7-е сутки после операции. У пациента наблюдалось нарастание очаговой неврологической симптоматики и речевых нарушений. Оценка тяжести инсульта по шкале NIH выросла на 4 балла и со-

Таблица 4. Неврологические симптомы у пациентов с аневризматическими образованиями ВСА различного происхождения (n = 14)

Table 4. Neurological symptoms in patients with aneurysmal lesions of ICA of various origin (n = 14)

№	Неврологические проявления	Дисплазия	Травматические аневризмы	Всего
1.	ТИА	3	2	5
2.	ОНМК	3	4	7
3.	ВБН	—	—	—
4.	Бессимптомные	1	2	3
Всего		7	8	15

Таблица 5. Реконструктивные операции при экстракраниальных аневризмах артерий (n = 15)

Table 5. Reconstructive operations with extracranial aneurysms of arteries (n = 15)

№	Виды вмешательств	Число	Средняя продолжительность операции, ч	Наличие осложнений
Низкое расположение аневризм				
1.	Сегментарная резекция	9	2,0 ± 0,3	Нет
2.	Протезирование	2	2,3 ± 0,2	Нет
Высокое расположение аневризм				
1.	Протезирование	2	3,0 ± 0,3	Ан- и гипестезии (n = 2)
2.	Аневризморрафия	2	3,5 ± 0,2	Нет

ставила 8 баллов. После проведенного консервативного лечения оценка тяжести инсульта по шкале NIH снизилась и составила 5 баллов, пациент переведен на реабилитацию и долечивание в поликлинику.

Динамика неврологической симптоматики у больных после проведения реконструктивных операций на СА в сроки до 2 нед после появления симптомов острого ишемического инсульта отражает значительный регресс неврологического дефицита. Причем обращает на себя внимание тот факт, что средние показатели динамики неврологического дефицита в большей мере улучшаются через 24 ч после оперативного лечения. Также следует отметить, что исходы у пациентов, оперированных в течение первых 2 нед после развития ИИ, практически идентичны тем же показателям у пациентов группы с атеросклеротическим поражением на фоне более короткого среднего срока госпитализации пациентов и без повышения риска периоперационных осложнений.

Учитывая проведенный анализ частоты послеоперационных осложнений, установлено, что пациенты с сочетанным стенозом и извитостью ВСА, оперированные без существенного промедления,

имеют большую вероятность полного регресса неврологической симптоматики и, следовательно, снижения инвалидизации и восстановления исходной трудоспособности. У пациентов с симптомной патологией СА каротидная реконструкция может быть проведена со сравнительно низким риском и более высоким реабилитационным эффектом по восстановлению утраченных функций в течение 2 нед после развития ИИ.

В качестве примера приводим одно из наших наблюдений.

Пациентка А., 49 лет, по профессии — педагог. Поступила 26.06.2013 г. в БИТР неврологического отделения с жалобами на сильную головную боль без четкой локализации, давящего характера, общую слабость, слабость в левых конечностях.

Анамнез заболевания. Заболела остро, на фоне полного благополучия, когда утром на работе появились вышеуказанные жалобы и нарастали в течение 5–7 ч. Вызвана бригада СМП, экстренно госпитализирована в стационар с диагнозом ОНМК. До настоящего времени считала себя здоровой, наличие хронических заболеваний отрицает. Не курит.

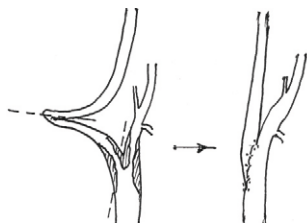


Рис. 6. Схема операции резекции ВСА у устья с ее редрессацией и реимплантацией в собственное устье.

Fig. 6. Scheme of operation of resection of ICA at the mouth with its redression and reimplantation into its own mouth.

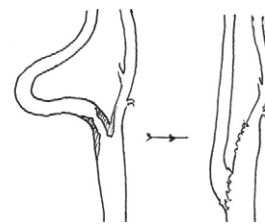


Рис. 7. Схема операции резекции ВСА у устья с ее редрессацией и реимплантацией проксимальнее собственного устья.

Fig. 7. Scheme of operation of resection of ICA at the mouth with its redression and reimplantation proximal to its own mouth.

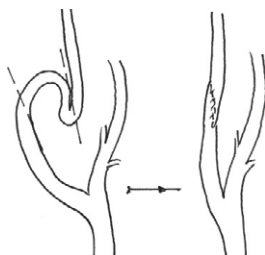


Рис. 8. Схема операции резекции зоны извитости ВСА с анастомозом конец в конец.

Fig. 8. Scheme of operation of resection of the crimp zone of the ICA with an anastomosis end to end.

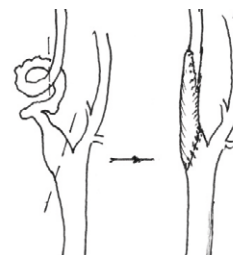


Рис. 9. Схема протезирования ВСА при иссечении измененного сегмента.

Fig. 9. Scheme of prosthetics of ICA for excision of the altered segment.

Объективно. Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски и влажности. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД-140/80 мм рт. ст. Ps = 78 в 1 мин. Дыхание жесткое, выслушивается над всей поверхностью легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех областях, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Физиологические отправления в норме, со слов пациента.

Неврологический статус. Сознание ясное, ориентирована, адекватна. Зрачки D = S. Фотореакция положительная. Движение глазных яблок ограничено в крайних отведениях. Аккомодация с конвергенцией ослаблены. Нистагм горизонтальный в крайнем правом отведении. Лицо асимметричное за счет сглаженности левой носогубной складки. Девияция языка влево. Глоточный рефлекс сохранен. Мышечная сила снижена в левых конечностях до плегии в левой руке, до 3 баллов в левой ноге. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Глубокие рефлексы S>D, живые. Патологические стопные знаки слева. Чувствительность нарушена в виде левосторонней гемигипестезии. КП не проверить из-за гемипареза. В позе Ромберга пошатывается. Менингеальных симптомов нет.

Оценка по шкалам: Глазго — 15, NIHSS — 10, Рэнкина — 4, MMSE — 20, Бартел — 20. Индекс мобильности по Ривермиду — 1.

Данные лабораторного и инструментального обследования.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи: без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: холестерин — 5,6 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 5,34, триглицериды — 2,10 ммоль/л, ЛПВП — 0,77 ммоль/л, ЛПНП — 2,63 ммоль/л, ЛПОНП — 1,48 ммоль/л. Остальные биохимические показатели крови в пределах нормы. Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) — 89%, фибриноген — 7,11 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 32,7 с. На ФЛГ ОГК в пределах возрастной нормы.

СКТ головного мозга от 26.06.2012 г. Заключение: КТ-картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой среднемозговой артерии (ЛСМА). ДЭ. Смешанная гидроцефалия по заместительному типу.

УЗДГ (брахиоцефальных артерий) от 26.06.2012 г.: выявлено ускорение кровотока в зоне угловой деформации S-образной извитости левой ВСА до 56% (линейная скорость кровотока (ЛСК) сист. от 100 см/с до 230 см/с), ускорение кровотока в зоне патологической извитости правой ВСА до 51% (ЛСК сист. от 103 см/с до 210 см/с).

МСКТ-ангиография от 27.06.2012: петлеобразная извитость правой ВСА с мешотчатой аневризмой



Рис. 10. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием больной А., 49 лет: а, б — ОСА, ее бифуркация и проксимальные сегменты НСА и ВСА справа — выявлена выраженная патологическая деформация ВСА с аневризмой на петле; с — извитость левой ВСА без септального стеноза.

Fig. 10. Multislice computed tomography with contrasting patient A., 49 years: а, б — CCA, its bifurcation and proximal segments of the ECA and ICA on the right — severe pathological deformity of the ICA with an aneurysm on the loop was revealed; с — tortuosity of the left ICA without septal stenosis.

в верхушке первой петли, удлинение и извитость левой ВСА (рис. 10 а, б).

Консультация кардиолога: гипертоническая болезнь 2 ст., артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Консультация офтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки ОУ.

Заключение ангиохирурга: с целью профилактики повторных ОНМК, учитывая неврологическую симптоматику и данные обследований, больной показано хирургическое лечение — реконструкция правой ВСА.

30.06.2012 г. пациентка переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии, выполнена операция — реконструкция правой ВСА (резекция патологически извитого сегмента правой ВСА с удалением аневризмы и анастомозированием конец в конец — схема операции на рис. 11 а, б).

Проведена консервативная терапия: поляризующая смесь, раствор Рингера, винпоцетин, церетон, мексидол; п/к — клексан; *per os*: тромбоасс, глицин, престариум, тулип, оmez; массаж, ЛФК. Послеоперационный период протекал гладко, без неврологических и послеоперационных осложнений. Объективно отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде купирования головных болей, нарастания мышечной силы в левой ноге до 4 баллов. 04.07.2012 г. пациентка переведена в отделение восстановительного лечения на реабилитацию.

Осмотрена в динамике через 3, 6, 9, 12 мес после операции — жалоб не предъявляет, полное восстановление функции конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании и лечении больных с ишемией головного мозга следует учитывать наличие

Список литературы

1. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кизыма А.Г. Аневризма внутренней сонной артерии. Клиника, хирургическое лечение, результаты. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007; 1: 4–9.
2. Гавриленко А.В., Синявин Г.В. Хирургическое лечение больных с аневризмами экстракраниальных отделов сонных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005; 11 (1): 112–7.
3. Крылов В.В., Леменов В.Л. Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии. М.: Издательство БИНОМ, 2014, 272 с.
4. Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Е., Чуканова А.С. Факторы риска развития ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 9: 26–29.
5. Thevenet A. Chirurgie des lesions non atheromateuses carotidiennes. In livre «Aspects techniques de la chirurgie

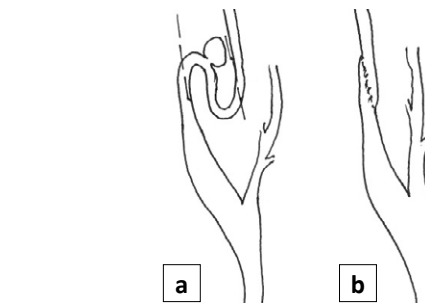


Рис. 11 а, б. Схема реконструкции правой ВСА больной А., 49 лет, — резекция патологически извитого сегмента правой ВСА с удалением аневризмы и наложением анастомоза конец в конец.

Fig. 11 а, б. The scheme of reconstruction of the right ICA of the patient А., 49 years old, is a resection of the pathologically convoluted segment of the right ICA with the removal of the aneurysm and the application of the anastomosis end to end.

у больных неатеросклеротического поражения БЦА как причину ишемии головного мозга.

При наличии малопроточных стенозов СА у больных с ИИ необходимо дополнить исследование БЦА с прицелом на диагностику патоизвитости и других проявлений неатеросклеротического поражения артерий.

В алгоритме обследования больных с ишемией головного мозга ведущим является дуплексное исследование БЦА. При необходимости, в неясных случаях, в алгоритм обследования включаются рентгеноконтрастные и компьютерные методы обследования.

Данные, полученные в этом исследовании, подтверждают мнение о том, что не только атеросклеротические поражения ВСА являются показанием к хирургическому лечению именно в ранние сроки. Этот этап является важной составной частью комплексной реабилитации больных с острым ИИ.

carotidienne». Sous la direction de E. Kieffer et J. Natali. Editions AERCV, Paris, 1987, pp. 219–239.

6. Rafay MF, Armstrong D, Deveber G, Domi T, Chan A, MacGregor DL. Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. J Child Neurol. 2006; 21 (1): 8–16. DOI: 10.1177/08830738060210010101
7. De Bray JM, Baumgartner RW. History of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. Arch Neurol. 2005; 62 (7): 1168–1170. DOI: 10.1001/archneur.62.7.1168
8. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. Neurology. 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
9. Bogousslavsky J, Despland P, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. Arch Neurol. 1987; 44 (2): 137–140.

10. Adams RJ AG, Alberts MJ, Benavente O, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 May;39 (5):1647–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.189063
11. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Jan;42 (1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
12. Lavalée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, et al. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2007; 38 (8): 2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481093
13. Mizutani T, Kojima H, Asamoto S, Miki Y. Pathological mechanism and three-dimensional structure of cerebral dissecting aneurysms. *J Neurosurg*. 2001; 94 (5): 712–717. DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0712
14. Martin JJ, Hausser I, Lyrer P, Busse O, Schwarz R, Schneider R, et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. Dec 2006;37 (12):2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49
15. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011 Apr 12;123 (14):1537–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125
16. Thomas LC, Rivett DA, Attia JR, Parsons M, Levi C. Risk factors and clinical features of craniocervical arterial dissection. *Man Ther*. 2011 Aug; 16 (4): 351–6. DOI: 10.1016/j.math.2010.12.008
17. Longoni M, Grond-Ginsbach C, Grau AJ, Genius J, Debette

- S, Schwanninger M, et al. The ICAM-1 E469K gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1273–1275. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208411.01172.0b
18. Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: a review of the medical literature. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct; 193 (4): 1167–74. DOI: 10.2214/AJR.08.1688
19. Rundek T, Katsnelson M. Is frequent ultrasound monitoring of spontaneous cervical artery dissection clinically useful? *Neurology*. 2010 Nov 23;75 (21):1858–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb303
20. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001; 344 (12): 898–906. DOI: 10.1056/NEJM200103223441206
21. Provenzale JM, Sarikaya B, Hacin-Bey L, Wintermark M. Causes of misinterpretation of cross-sectional imaging studies for dissection of the craniocervical arteries. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196 (1):45–52. DOI: 10.2214/AJR.10.5384.
22. Arnold M, De Marchis GM, Stapf C, Baumgartner RW, Nedeltchev K, Buffon F, et al. Triple and quadruple spontaneous cervical artery dissection: presenting characteristics and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80 (2):171–4. DOI: 10.1136/jnnp.2008.155226.
23. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke*. 2004; 35 (2): 482–485. DOI: 10.1161/01.STR.0000109766.27393.52
24. Stringer WL, Kelly DL Jr. Traumatic dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurosurgery*. 1980; 6 (2): 123–130.
25. Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J, Lepojärvi M, Sotaniemi K. Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology*. 2003; 45 (2): 71–77. DOI: 10.1007/s00234-002-0838-3

References

1. Belov IuV, Stepanenko AB, Kizyma AG. Aneurysm of internal carotid artery. Clinical symptoms, surgical treatment, results. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Journal Surgery named after N. I. Pirogov)*. 2007; 1: 4–9. (In Russian).
2. Gavrilenko AV, Sinyavin GV. Surgical treatment of patients with extracranial carotid artery aneurysms. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005; 11 (1): 112–7. (In Russian).
3. Krylov VV, Lemenov VL. Operatsii revaskulyarizatsii golovnogo mozga v sosudistoi neirokhirurgii [Operations of cerebral revascularization in vascular neurosurgery]. Moscow: "BINOM" Publ., 2014, 272 p. (In Russian).
4. Chukanova E.I., Khodzhamzharov B.E., Chukanova A.S. Faktory riska razvitiya ishemicheskogo insulta u lits molodogo vozrasta. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014;9: 26–29. (In Russian).
5. Thevenet A. Chirurgie des lésions non atheromateuses carotidiennes. In livre «Aspects techniques de la chirurgie carotidienne». Sous la direction de E. Kieffer et J. Natali. Editions AERCv, Paris, 1987, pp. 219–239.
6. Rafay MF, Armstrong D, Deever G, Domi T, Chan A, MacGregor DL. Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. *J Child Neurol*. 2006; 21 (1): 8–16. DOI: 10.1177/08830738060210010101

7. De Bray JM, Baumgartner RW. History of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Arch Neurol*. 2005; 62 (7): 1168–1170. DOI: 10.1001/archneur.62.7.1168
8. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
9. Bogousslavsky J, Despland P, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol*. 1987; 44 (2): 137–140.
10. Adams RJ AG, Alberts MJ, Benavente O, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 May;39 (5):1647–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.189063
11. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Jan;42 (1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
12. Lavalée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer

- E, Abboud H, Klein IF, et al. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2007; 38 (8): 2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481093
13. Mizutani T, Kojima H, Asamoto S, Miki Y. Pathological mechanism and three-dimensional structure of cerebral dissecting aneurysms. *J Neurosurg*. 2001; 94 (5): 712–717. DOI: 10.3171/jns.2001.94.5.0712
14. Martin JJ, Hausser I, Lyrer P, Busse O, Schwarz R, Schneider R, et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. 2006; 37 (12): 2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49
15. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011 Apr 12; 123 (14): 1537–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125
16. Thomas LC, Rivett DA, Attia JR, Parsons M, Levi C. Risk factors and clinical features of craniocervical arterial dissection. *Man Ther*. 2011 Aug; 16 (4): 351–6. DOI: 10.1016/j.math.2010.12.008
17. Longoni M, Grond-Ginsbach C, Grau AJ, Genius J, Debette S, Schwanninger M, et al. The ICAM-1 E469K gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1273–1275. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208411.01172.0b
18. Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: a review of the medical literature. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct; 193 (4): 1167–74. DOI: 10.2214/AJR.08.1688
19. Rundek T, Katsnelson M. Is frequent ultrasound monitoring of spontaneous cervical artery dissection clinically useful? *Neurology*. 2010 Nov 23; 75 (21): 1858–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb303
20. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001; 344 (12): 898–906. DOI: 10.1056/NEJM200103223441206
21. Provenzale JM, Sarikaya B, Haein-Bey L, Wintermark M. Causes of misinterpretation of cross-sectional imaging studies for dissection of the craniocervical arteries. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan; 196 (1): 45–52. DOI: 10.2214/AJR.10.5384
22. Arnold M, De Marchis GM, Stapf C, Baumgartner RW, Nedeltchev K, Buffon F, et al. Triple and quadruple spontaneous cervical artery dissection: presenting characteristics and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb; 80 (2): 171–4. DOI: 10.1136/jnnp.2008.155226
23. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke*. 2004; 35 (2): 482–485. DOI: 10.1161/01.STR.0000109766.27393.52
24. Stringer WL, Kelly DL Jr. Traumatic dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurosurgery*. 1980; 6 (2): 123–130.
25. Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J, Lepojärvi M, Sotaniemi K. Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology*. 2003; 45 (2): 71–77. DOI: 10.1007/s00234-002-0838-3

Информация об авторах:

Дуданов Иван Петрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», руководитель Регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: ipdudanov@gmail.com

Ордынец С.В., к.м.н., докторант ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: ordynets.spb@mail.ru

Лукинский И.А., ординатор отделения лучевых методов исследования СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: b16@zdrav.spb.ru

Абузаб Беляль Сулайман, к.м.н., ассистент кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет». E-mail: belalka@inbox.ru

Ахметов Владимир Вениаминович, к.м.н., докторант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: avv60@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Шабонов Абдулло Амируратович, к.м.н., докторант ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ «Псковская областная больница». E-mail: dr.abdullo@mail.ru

Вербицкий Олег Петрович, нейрохирург отделение нейрохирургии СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: pesokvop@mail.ru

Information about authors:

Ivan P. Dudanov, MD, professor, corresponding member of RAS, head of the chair of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, the head of the Regional vascular center, Mariinsky City Hospital. E-mail: ipdudanov@gmail.com

Ordynets S.V., PhD, doctoral student of Petrozavodsk State University, resident of the department of cardiovascular surgery, Mariinsky City Hospital. E-mail: ordynets.spb@mail.ru

Lukinskiy I.A., resident of the department of radiation research methods Mariinsky City Hospital. E-mail: b16@zdrav.spb.ru

Belyal Sulaiman Abuazab, PhD, assistant of the Department of General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University. E-mail: belalka@inbox.ru

Vladimir V. Akhmetov, PhD, doctoral student, Department of General and faculty surgery, Petrozavodsk State University, vascular surgeon, City Clinical Hospital №13 of the Department of Health of Moscow. E-mail: avv60@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7625-9156>

Abdullo A. Shabonov, PhD, doctoral student of Petrozavodsk State University, head of the Department of Vascular Surgery of the Pskov Regional Hospital. E-mail: dr.abdullo@mail.ru

Oleg P. Verbitskiy, neurosurgeon, department of neurosurgery, Mariinsky City Hospital. E-mail: pesokvop@mail.ru

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-БЛОКАТОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

А.Ю.Тихомиров¹, О.В.Миняева¹, Т.В.Тихомирова²

1. ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3
2. ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №10», 450112, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Кольцевая, д. 47

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность применения различных схем коррекции синдрома нарушения реполяризации, в том числе с использованием бета-блокаторов, у юных спортсменов начальной группы подготовки.

Материалы и методы. На первом этапе всего было осмотрено 410 детей, занимающихся в спортивных секциях. Средний возраст обследованных $12,22 \pm 3,11$ лет. На втором этапе из обследованного контингента были выбраны спортсмены (мальчики) начальной группы подготовки, занимающиеся боевыми единоборствами. Были сформированы группы: А – лица с нарушением процессов реполяризации миокарда (72 человека, средний возраст $10,50 \pm 0,35$ лет), группа контроля – лица без изменений на электрокардиограмме (33 человека, средний возраст $10,36 \pm 0,62$ лет). Всем проводилось электрокардиографическое исследование в покое и после физической нагрузки на аппарате Innomed HS80GL с анализом основных показателей. Вегетативный статус и состояние адаптации оценивались по индексу Кердо и адаптационному потенциалу Баевского. После обследования лицам подгруппы А1 (40 человек) были назначены препараты метаболической и антиоксидантной направленности. Дополнительно в подгруппе А2 (32 человека) в схему лечения включался неселективный бета-блокатор. Курс лечения – 10 дней. Анализ показателей осуществлялся через 10 дней и через 1 мес после начала лечения. Статистическая обработка проводилась в программе Statistica.

Результаты. Определяется более раннее исчезновение кардиалгии в подгруппе А2 ($p < 0,05$), тогда как в подгруппе А1 жалобы сохранялись у 5% пациентов как на конец курса, так и через 1 мес после начала лечения. При назначении бета-блокатора наблюдалась более быстрая положительная динамика электрокардиографической картины с более стойким результатом ($p < 0,01$).

Заключение. Доказана целесообразность назначения бета-блокаторов при лечении начинающих спортсменов с нарушением реполяризации миокарда на фоне симпатикотонии.

Ключевые слова:

спорт, дети, нарушение реполяризации, электрокардиография, бета-блокатор, вегетативный статус

Оформление ссылки для цитирования статьи

Тихомиров А.Ю., Миняева О.В., Тихомирова Т.В. Опыт использования неселективного бета-блокатора в комплексной терапии нарушений реполяризации у юных спортсменов. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 50-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-5

Для корреспонденции

Тихомиров Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Адрес: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: gyfd@mail.ru. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-0349-6999>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

EXPERIENCE OF USING A NON-SELECTIVE BETA-BLOCKER IN COMPLEX THERAPY OF REPOLARIZATION DISORDERS IN YOUNG ATHLETES

A.Yu.Tikhomirov¹, O.V.Minayaeva¹, T.V.Tikhomirova²

1. Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450000 Russia

2. City Clinical Hospital №10, 47 Koltsevaya str., Ufa, 450112 Russia

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of various schemes of correction of repolarization disorder syndrome, including with the use of beta-blockers, in young athletes of the initial training group.

Materials and methods. At the first stage, 410 children involved in sports sections were examined. The average age of the examined was 12.22 ± 3.11 years. At the second stage, the athletes (boys) of the initial training group were selected from the surveyed contingent, engaged in martial arts. The groups were formed: A – people with violation of myocardial repolarization processes (72 patients, the average age 10.50 ± 0.35 years), the control group – people without changes in an electrocardiogram (33 people, the average age 10.36 ± 0.62 years old). All underwent an electrocardiographic study at rest and after physical activity on the Innomed HS80GL apparatus with analysis of the main indicators. The vegetative status and the state of adaptation were estimated by Kerdo index and adaptive potential by Baevsky. After the examination, the subgroup A1 (40 people) was prescribed metabolic and antioxidant drugs. Additionally, in the subgroup A2 (32 people), a non-selective beta-blocker was included in the treatment regimen. The course of treatment is 10 days. The analysis of indicators was carried out in 10 days and in a month after the initiation treatment. Statistical processing was carried out in the program Statistica.

Results. An earlier disappearance of cardialgia was determined in the subgroup A2 ($p < 0.05$), whereas in the subgroup A1, 5% of patients had complaints not only at the end of the course, but also a month later after the initiation treatment. The more rapid positive dynamics of the electrocardiographic pattern with a more stable result was observed with the prescription of a beta-blocker.

Conclusion. It was proved the advisability of prescribing of beta-blockers in the treatment of beginning athletes with violation of myocardial repolarization against sympathicotonia.

Keywords:

sports, children, violation of repolarization, electrocardiography, beta-blocker, vegetative status

For citation

Tikhomirov A.Yu., Minayaeva O.V., Tikhomirova T.V. Experience of using a non-selective beta-blocker in complex therapy of repolarization disorders in young athletes. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 50-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-5

For correspondence

Andrey Yu. Tikhomirov, PhD, associate Professor in the Department of medical rehabilitation with courses of neurosurgery and acupuncture, IAPE, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa 450000 Russia. E-mail: gvfd@mail.ru. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-0349-6999>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 19.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

В настоящее время наблюдается возрастание значимости спорта как средства удовлетворения различных потребностей людей. Так, массовый спорт направлен на физическое воспитание и физическое развитие граждан, в него вовлечено большое количество людей, что связано в том числе и с доступностью достигаемых результатов. Стратегия развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 г. (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 августа 2009 г. № 1101-р) именно массовому спорту уделяет в настоящее время особое внимание. Контингент спортсменов и физкультурников массового звена представлен лицами, занимающимися физической культурой и спортом самостоятельно и во время учебного процесса, в пришкольных спортивных секциях, учащимися образовательных учреждений спортивного профиля первых 3 лет обучения. И именно они являются главным объектом внимания и деятельности врачебно-физкультурной службы в области спортивной медицины, в том числе в рамках действующих нормативных документов (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 134 н от 01.03.2016 г. «О порядке организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом (в том числе при подготовке и проведении физкультурных мероприятий и спортивных мероприятий)», включая порядок медицинского осмотра лиц, желающих пройти спортивную подготовку, заниматься физической культурой и спортом в организациях и (или) выполнить нормативы испытаний (тестов) Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне»). Вместе с этим массовый детско-юношеский спорт имеет ряд существенных особенностей, которые необходимо учитывать при динамическом наблюдении юных спортсменов: отсутствие четкого тренировочного и соревновательного графика; сочетание тренировочного процесса и нервно-психического напряжения во время учебных нагрузок; более хаотичный характер мотивационной составляющей тренировочного процесса.

По данным литературы, к факторам, способствующим снижению толерантности к физической нагрузке, относятся нарушения режима жизни, учебы, питания, сна и т.д.; физическая и психическая травмы; наличие очагов хронической инфекции; тренировки на фоне какого-либо заболевания; тренировки в изменившихся климатических условиях без предшествующей акклиматизации [1]. И если проблема хронической инфекции и хронических заболеваний выявляется и корректируется уже на этапе первичного допуска, то именно нервно-психический фактор (нарушения режима

жизни, учебы, питания, сна, нервно-психическое напряжение), особенно перед соревнованиями, приобретают особую значимость. При этом перед врачом спортивной медицины стоит задача правильной и адекватной оценки показателей функционального и инструментального исследования, в первую очередь данных электрокардиографии. Важное место среди всех выявляемых патологических изменений на электрокардиограмме занимают нарушения процессов реполяризации миокарда [2, 3], развивающиеся в результате различных патогенетических процессов и являющиеся одним из факторов и признаков снижения физической работоспособности и спортивной результативности [3]. Патогенетическим моментом формирования кардиологических нарушений, в том числе нарушения реполяризации миокарда, является вегетативная дисфункция на системном или органном уровне [3–7], причем вегетативный дисбаланс часто предшествует появлению электрокардиографических нарушений [8]. Исследователи констатируют факт перестройки вегетативного обеспечения в процессе тренировок на более поздних этапах на энергосберегающий режим с преобладанием парасимпатикотонии [9]. Вместе с этим в литературе указывается роль катехоламинов в формировании процессов нарушения реполяризации миокарда и развития миокардиодистрофии на фоне физического и эмоционального стресса [9, 10]. В группах спортивного совершенствования и большом спорте определенную роль в формировании процессов нарушения реполяризации вносит гипертрофия миокарда [11], что неактуально на начальных этапах.

При этом группа начинающих спортсменов (группа начальной подготовки) остается малоизученной.

Остроту проблеме придает тот факт, что зачастую у данной группы физкультурников и спортсменов отсутствуют какие-либо жалобы, они успешно тренируются и участвуют в спортивных и физкультурных мероприятиях. Вместе с тем указанные патологические изменения требуют коррекции как в плане изменения нагрузочного режима, так и применения фармакологического вмешательства с учетом антидопинговых требований. В спортивной медицине широко используются препараты, улучшающие метаболизм в миокарде. Их применение четко регламентировано требованиями WADA в разделе S4 (в частности, запрещено использование триметазидина, мельдония на всех этапах). Существующие схемы фармакологического сопровождения чаще касаются спорта высоких достижений, но, на наш взгляд, не учитывают патогенетические особенности начинающих спортсменов. Разработка эффективных схем лечения позволяет значительно

ускорить процесс выздоровления и нормализации картины ЭКГ без значимого прерывания тренировочного процесса.

Цель исследования — изучить эффективность применения различных схем коррекции синдрома нарушения реполяризации, в том числе с использованием бета-блокаторов, у юных спортсменов начальной группы подготовки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе всего было осмотрено 410 мальчиков, заявленных к участию в городском физкультурно-массовом мероприятии. Средний возраст обследованных $12,22 \pm 3,11$ лет. Все дети в свободное от учебы в общеобразовательных учреждениях (общего или усиленного типа и предметной направленности) время занимались в спортивных секциях при спортивных школах в группах начальной подготовки. Из группы были исключены лица с избыточной массой тела. Наряду с общеклиническим осмотром, измерением основных гемодинамических показателей (артериальное давление и частота сердечных сокращений) по общепринятым методикам всем проводилось электрокардиографическое исследование в покое и после физической нагрузки (для скринингового исследования — 20 приседаний) на 12-канальном аппарате Innomed HS80GL с анализом основных зубцов и интервалов. Вегетативный статус и состояние адаптационных механизмов оценивались по вегетативному индексу Кердо и адаптационному потенциалу Баевского.

На втором этапе из обследованного контингента были выбраны начинающие спортсмены (мальчики) начальной группы подготовки, занимающиеся боевыми единоборствами в детско-юношеских спортивных школах г. Уфы. Для достижения цели исследования были сформированы группы: группа А — лица с нарушением процессов реполяризации миокарда, соответствующие 1-й степени нарушений реполяризации миокарда по А.Г. Дембо в модификации Л.А. Бутченко и соавт. (1980) (72 человека, средний возраст $10,50 \pm 0,35$ лет), группа контроля — лица без изменений на электрокардиограмме (33 человека, средний возраст $10,36 \pm 0,62$ лет). Критериями исключения являлись морфологические изменения — гипертрофия миокарда и малые аномалии развития сердца (проявления синдрома дисплазии соединительной ткани сердца). Все спортсмены группы А предъявляли жалобы на незначительные непостоянные болевые ощущения колюще-ноющего характера в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой и психоэмоциональным напряжением.

После проведенного обследования лицам подгруппы А1 (40 человек) назначалось лечение выявленных нарушений, состоящее из препаратов метаболической и антиоксидантной направленности (панангин в суточной дозе 2 таблетки, элькар в суточной дозе 2,25 г, веторон-Е в суточной дозе 6 капель). Дополнительно в подгруппе А2 (32 человека) в схему лечения включался неселективный бета-блокатор (пропранолол в суточной дозе 0,03 г). В данную группу вошли лица с исходной симпатотонией. Курс лечения — 10 дней. Анализ показателей осуществлялся через 10 дней и через 1 мес после начала лечения.

Учитывалось, что пропранолол включен в Перечень препаратов WADA, раздел Р1 (запрещены в определенных видах спорта, разрешены в боевых единоборствах).

Статистическая обработка материала проводилась в среде Microsoft Excel 2010. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Все виды медицинских манипуляций проводились с письменного информированного согласия родителей юных спортсменов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе проводился анализ профиля изменений электрокардиограмм среди обследованного контингента (табл. 1). На этом этапе не давалась оценка патологичности выявляемых изменений, констатировался лишь факт их наличия.

Изменения выявлены у 47,80% лиц, причем в большинстве случаев наблюдалось сочетание нарушений. Из всех обследованных изменения конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца Т) выявлены у 34,88%, преобладание электрических потенциалов отделов сердца — у 4,63%, изменения функции автоматизма — у 2,68%, нарушения проводимости — 0,98%, синдромы (феномены) предвозбуждения желудочков — 0,49%. Таким образом, на первый план среди всех выявленных электрокардиографических изменений выходят изменения конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца Т).

При анализе результатов исследования было обращено внимание также на то, что наибольшую распространенность эти изменения имели у детей, обучающихся в общеобразовательных учреждениях усиленного типа и предметной направленности, т.е. в условиях высокого нервно-психического напряжения (табл. 2).

Так, изменения, патогенетически связанные с вегетативной дисфункцией (изменение конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зуб-

Таблица 1. Сводная таблица профиля ЭКГ-изменений
Table 1. A summary table of the profile of ECG changes

Осмотрено всего (n = 410)	
ЭКГ-патология	
ВСЕГО	196
Изменение конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T)	143
Признаки преобладания электрических потенциалов отделов сердца	19
Изменения функции автоматизма сердца (синусовые аритмия, тахи- и брадикардия, миграция водителя ритма от SA-узла по предсердиям, предсердный ритм)	11
Нарушения проводимости (SA- и AV-блокады, блокады ножек пучка Гиса)	4
Синдромы (феномены) предвозбуждения желудочков (CLC, WPW)	2

Таблица 2. Распространенность электрокардиографической патологии у учащихся различных учебных заведений
Table 2. The prevalence of ECG pathology in students of various educational institutions

Вид нарушений	В образовательных учреждениях общей направленности, %	В образовательных учреждениях усиленного типа и предметной направленности, %
Изменение конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T)	39,16 ± 4,08*	60,84 ± 4,08
Признаки преобладания электрических потенциалов отделов сердца	73,68 ± 10,10*	26,32 ± 10,10
Изменения функции автоматизма сердца (синусовые аритмия, тахи- и брадикардия, миграция водителя ритма от SA-узла по предсердиям, предсердный ритм)	45,45 ± 15,01	54,55 ± 15,01
Нарушения проводимости (SA- и AV-блокады, блокады ножек пучка Гиса)	75,00 ± 21,65	25,00 ± 21,65
Синдромы (феномены) предвозбуждения желудочков (CLC, WPW)	50,00 ± 35,36	50,00 ± 35,36

*p < 0,01

Таблица 3. Вегетативный статус у обследованных лиц с различными ЭКГ-изменениями
Table 3. The vegetative status of the surveyed individuals with various ECG changes

ЭКГ-патология	Вегетативный статус		
	симпатотония, %	эйтония, %	парасимпатотония, %
Изменение конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T) (n = 143)	84,62 ± 3,01*	15,38 ± 3,01	—
Признаки преобладания электрических потенциалов отделов сердца (n = 19)	42,15 ± 11,33*	15,79 ± 8,37	42,11 ± 11,33*
Нарушения проводимости (SA- и AV-блокады, блокады ножек пучка Гиса) (n = 11)	81,82 ± 11,63*	9,09 ± 8,67	9,09 ± 8,67
Нарушения проводимости (SA- и AV-блокады, блокады ножек пучка Гиса) (n = 4)	25,00 ± 21,65	25,00 ± 21,65	50,00 ± 25,00*
Синдромы (феномены) предвозбуждения желудочков (CLC, WPW) (n = 2)	50,00 ± 35,36%	0	50,00 ± 35,36%

*p < 0,01

Таблица 4. Вегетативный статус у обследованных юных спортсменов
Table 4. The vegetative status of the examined young athletes

Показатель	Группа А, n (%)	Контроль, n (%)
Симпатотония		
в покое	63 (87,50 ± 3,90)*	18 (54,55 ± 8,67)
после ФН	70 (97,22 ± 1,94)*	33 (100)
Эйтония		
в покое	9 (12,5 ± 3,90)*	15 (45,45 ± 8,67)
после ФН	2 (2,78 ± 1,94)	0

*достоверность различия $p < 0,01$

Таблица 5. Эффективность применения различных схем лечения спортсменов с нарушением реполяризации миокарда
Table 5. The effectiveness of different regimens of athletes with disorders of repolarization of the myocardium

Показатель	Подгруппа А1 (n = 40)			Подгруппа А2 (n = 32)		
	до лечения, %	на 10-й день, %	через 1 мес, %	до лечения, %	на 10-й день, %	через 1 мес, %
Кардиалгия	100 (40)	20,00 ± 6,32 (8)	5,00 ± 3,45 (2)	100 (32)	0**	0**
Динамика ЭКГ (покая):						
улучшение	–	42,50 ± 7,82 (17)	40,00 ± 7,75 (16)	–	15,63 ± 6,42** (5)	6,25 ± 4,28** (2)
нормализация	–	32,50 ± 7,41 (13)	55,00 ± 7,87 (22)	–	81,25 ± 6,90** (26)	93,75 ± 4,28** (30)
без динамики	–	25,00 ± 6,85 (10)	5,00 ± 3,45 (2)	–	3,12 ± 3,07** (1)	–
Ухудшение ЭКГ после ФН	95,00 (38)	75,00 ± 6,85 (30)	5,00 ± 3,45 (2)	96,88 ± 3,07 (31)	15,63 ± 6,42** (5)	0
Вегетативный статус в покое:						
симпатотония	85,00 ± 5,65 (34)	75,00 ± 6,85 (30)	57,50 ± 7,82 (23)	100 (32)	21,88 ± 7,31** (7)	18,76 ± 6,89** (6)
парасимпатотония	–	2,50 ± 2,47 (1)	15,00 ± 5,65 (6)	–	37,50 ± 8,56** (12)	40,62 ± 8,68** (13)
эйтония	15,00 ± 5,65 (6)	22,50 ± 6,60 (9)	27,50 ± 7,06 (11)	–	40,62 ± 8,68** (13)	40,62 ± 8,68* (13)
Вегетативный статус после ФН:						
симпатотония	97,50 ± 2,47 (39)	95,00 ± 3,45 (38)	80,00 ± 6,32 (32)	96,88 ± 3,07 (31)	46,88 ± 8,82** (15)	34,38 ± 8,40** (11)
парасимпатотония	–	–	–	–	3,12 ± 3,07 (1)	3,12 ± 3,07 (1)
эйтония	2,50 ± 2,47 (1)	5,00 ± 3,45 (2)	20,00 ± 6,32 (8)	3,12 ± 3,07 (1)	50,00 ± 8,84** (16)	62,50 ± 8,56** (20)
Показатель АП (у.е.)	2,1 ± 0,16	1,99 ± 0,15	1,98 ± 0,15	2,1 ± 0,17	1,78 ± 0,16	1,81 ± 0,15

*достоверность различия $p < 0,05$; **достоверность различия $p < 0,01$

ца Т) и нарушения проводимости (SA- и AV-блокады, блокады ножек пучка Гиса)), преобладали среди детей, учащихся в образовательных учреждениях усиленного типа. Вместе с этим изменения, связанные с возможными структурными изменениями сердца (признаки преобладания электрических потенциалов отделов сердца, нарушения проводимости), наоборот, преобладали среди учащихся средних школ, что может указывать на более тщательный отбор для учебы в учреждениях усиленного типа.

При оценке вегетативного статуса по индексу Кердо выявлены особенности — высокий уровень симпатотонии среди лиц, имеющих изменения конечного отдела желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца Т) и нарушения проводимости (табл. 3).

Все лица, отнесенные на втором этапе исследования к группе А, имели изменения электрокардиограммы, которые соответствовали 1-й степени нарушений реполяризации миокарда по А.Г. Дембо в модификации Л.А. Бутченко и соавт. (1980). При анализе суммарных показателей антропометрических данных достоверных отличий между группами не выявлено.

При этом среди обследованных лиц выявлена следующая картина вегетативного статуса (табл. 4). Спортсменов с парасимпатотонией выявлено не было.

Среди спортсменов опытной группы А гиперсимпатотония выявлена у $12,5 \pm 3,90\%$ (в группе контроля $9,09 \pm 5,00\%$), что может указывать на патогенетическую роль катехоламинов в формировании нарушения реполяризации миокарда. Симпатотоническая перестройка вегетативной иннервации после физической нагрузки является оправданной для лиц, только начинающих регулярно заниматься спортом.

Анализ показателя адаптационного потенциала Баевского выявил следующую картину: половина лиц с нарушениями процессов реполяризации миокарда ($50,00 \pm 5,89\%$) в покое имели напряжение адаптации, чего не наблюдалось в контрольной группе ($p < 0,01$).

Всем лицам с нарушением процессов реполяризации было назначено лечение по указанным выше схемам. Анализ показателей осуществлялся через

10 дней и через 1 мес после начала лечения (табл. 5).

Определяется более раннее исчезновение указанных кардиалгий в подгруппе А2 ($p < 0,05$), тогда как в подгруппе А1 жалобы сохранялись у 5% пациентов как на конец курса, так и через 1 мес после начала лечения. При назначении бета-блокатора наблюдалась более быстрая положительная динамика электрокардиографической картины с более стойким результатом ($p < 0,01$).

Более раннее изменение вегетативного статуса в сторону эйтонии и парасимпатотонии в подгруппе А2 ($p < 0,01$) способствует более эффективному функционированию сердечно-сосудистой системы в связи с переходом на энергосберегающий режим в рамках адаптации к тренировочному процессу, что на фоне метаболической терапии способствует более быстрому достижению положительного результата лечения. Эффективность указанной схемы доказывается в том числе и результатами пробы с физической нагрузкой как по данным ЭКГ, так и по показателям вегетативного статуса и адаптационного потенциала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные, несомненно, указывают на значительную роль нервно-психического фактора в развитии сердечно-сосудистых нарушений у юных спортсменов начального этапа подготовки. Одновременно с этим использование доступных методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы позволяет определить тактику лечения указанных пациентов.

Вегетативная дисфункция с преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы является наиболее частой причиной формирования синдрома нарушения реполяризации миокарда у начинающих юных спортсменов, что требует своевременной коррекции данных нарушений.

Доказана целесообразность назначения бета-блокаторов при лечении начинающих спортсменов с нарушением реполяризации миокарда на фоне симпатикотонии, что позволяет добиваться более быстрого и стойкого положительного результата.

Список литературы

1. Клинические аспекты спортивной медицины: руководство. Под ред. В. А. Маргазина. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2014.
2. Панова М. Ю. Особенности изменений на электрокардиограммах у детей, занимающихся хоккеем с шайбой. Наука и мир. 2014; 4 (8): 110–112.
3. Краева Н. В. Возможности скрининговой диагностики вегетативной регуляции и состояния миокарда при артериальной

гипертензии у детей подросткового возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2014.

4. Митусова М. А. Клинико-инструментальная диагностика нарушений реполяризации миокарда у юных спортсменов. Вестник новых медицинских технологий. 2012; 19 (4): 143–144.

5. Митусова М. А., Смоленский А. В. Показатели функционального состояния юных спортсменок с нарушениями про-

цессов реполяризации. Научные конференции студентов и молодых ученых РГУФКСМиТ; 23–25 марта, 20–22 апреля 2011 года. М., 2011.

6. Воротникова С. Ю., Зотов А. К., Зотова Т. Ю., Тарасова Е. С. Нарушение процессов проведения и реполяризации у студентов по данным стандартной ЭКГ и холтеровского мониторирования. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 17 (4): 210–212.

7. Светличкина А. А., Доронцев А. В., Обухова Е. В. Нарушение процессов реполяризации миокарда сердца у студентов Астраханского ГМУ, занимающихся в спортивных секциях. Международная научно-практическая конференция «Тенденции развития психологии, педагогики и образования»; 11 июня 2016, Казань, 2016.

References

1. Klinicheskie aspekty sportivnoy meditsiny [Clinical aspects of sports medicine]. Ed by Margazin V. A. St. Petersburg: «SpetsLit» Publ., 2014. (In Russian).
2. Panova MYu. Features of changes on electrocardiograms at children, engaged in ice hockey. Science and World. 2014; 4 (8): 110–112. (In Russian).
3. Kraeva NV. Vozmozhnosti skринingovoy diagnostiki vegetativnoy regulatsii i sostoyaniya miokarda pri arterial'noy gipertenzii u detey podrostkovogo vozrasta [The possibilities of screening diagnostics of vegetative regulation and myocardial state by arterial hypertension in adolescents]. Dissertation. Arkhangelsk, 2014. (In Russian).
4. Mitusova MA. The clinico-instrumental diagnostics of myocardial repolarization abnormalities in the young sportsmen. Journal of New Medical Technologies. 2012; 19 (4): 143–144. (In Russian).
5. Mitusova MA, Smolenskiy AV. Pokazateli funktsional'nogo sostoyaniya yunikh sportsmenok s narusheniyami protsessov repolarizatsii [Indicators of the functional state of young athletes with disturbed repolarization processes]. Scientific conferences of students and young scientists of Russian state university of physical education, sport, youth and tourism; 2011 23–25 Mar, 20–22 Apr, Moscow. Moscow, 2011. (In Russian).
6. Vorotnikova SYu, Zotov AK, Zotova TYu, Tarasova YeS. Disturbance of processes of carrying out and repolarization at students according to the standard electrocardiogram and holter's

8. Бондарев С. А., Василенко В. С., Ефимов Н. В. Кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального стресса самостоятельное заболевание или проявление иной патологии сердца? Современные проблемы науки и образования. 2015; 1–1: 1357.

9. Иорданская Ф. А. Мониторинг функциональной подготовленности юных спортсменов — резерва спорта высших достижений (этапы углубленной подготовки и спортивного совершенствования). М.: Советский спорт, 2011.

10. Авдеева Т. Г., Виноградова Л. В. Введение в детскую спортивную медицину. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

11. Гаврилова Е. А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Советский спорт, 2007.

monitoring. Journal of New Medical Technologies. 2010; 10 (4): 210–212. (In Russian).

7. Svetlichkina A. A., Dorontsev A. V., Obukhova Ye. V. Narushenie processov repolarizatsii miokarda serdtsa u studentov Astrakhan'skogo GМУ, zanimayushchikhsya v sportivnykh seksiyakh [Violation of cardiac repolarization processes in students of Astrakhan State Medical University, engaged in sports sections]. International Scientific and Practical Conference «Trends in the development of psychology, pedagogy and education»; 2016 11 Jun, Kazan. Kazan, 2016. (In Russian).

8. Bondarev SA, Vasilenko VS, Efimov NV. Cardiomyopathy due to chronic psychoemotional stress independent disease or a manifestation of other pathology of the heart? Modern Problems of Science and Education. 2015; 1–1: 1357. (In Russian).

9. Iordanskaya FA. Monitoring funktsional'noi podgotovlennosti yunikh sportsmenov — rezerva sporta vysshikh dostizhenii (etapy uglublennoi podgotovki i sportivnogo sovershenstvovaniya) [Monitoring of functional readiness of young athletes — provision of high performance sport]. Moscow: «Sovetskii sport» Publ., 2011. (In Russian).

10. Avdeeva TG, Vinogradova LV. Vvedenie v detskuyu sportivnyuyu meditsinu [Introduction to children's sports medicine]. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2009. (In Russian).

11. Gavrilova EA. Sportivnoe serdtse. Stressornaya kardiomiopatiya [Sports heart. Stress-induced cardiomyopathy]. Moscow: «Sovetskii sport» Publ., 2007. (In Russian).

Информация об авторах:

Тихомиров Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: gvfd@mail.ru. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-0349-6999>

Миняева Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-8376-5353>

Тихомирова Татьяна Викторовна, врач функциональной диагностики ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №10». ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-3708-5389>

Information about authors:

Andrey Yu. Tikhomirov, PhD, associate professor in the Department of medical rehabilitation with courses of neurosurgery and acupuncture, IAPE, Bashkir State Medical University. E-mail: gvfd@mail.ru. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-0349-6999>

Olga V. Minyaeva, PhD, associate professor in the Department of medical rehabilitation with courses of neurosurgery and acupuncture, IAPE, Bashkir State Medical University. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-8376-5353>

Tat'yana V. Tikhomirova, doctor of functional diagnostics, City Clinical Hospital №10. ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-3708-5389>

ЛФК НА НЕСТАБИЛЬНОЙ ОПОРЕ И ГИДРОКИНЕЗОТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЯМИ В СПИНЕ

Е.В.Филатова¹, О.А.Булах², Е.В.Полковникова³, Н.М.Привалова⁴, Х.М.Малаев⁵

1. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Россия, Москва, ул. Академика Тимошенко, д. 19, стр. 1А
2. Частная медицинская клиника ООО «ЛЭЙТОНС», 124482, Россия, Зеленоград, Савелкинский проезд, д. 4
3. ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы, 124365, Россия, Зеленоград, ул. Овражная, корп. 2042
4. ГБУЗ «Детская городская поликлиника №105» Департамента здравоохранения г. Москвы, 124683, Россия, Зеленоград, корп. 1513
5. Республиканская больница восстановительного лечения, 367007, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Бейбулатова, д. 9

Резюме

Цель работы. Проведен сравнительный анализ эффективности различных методик ЛФК: гидрокинезотерапия и занятия лечебной гимнастикой с применением физических упражнений на нестабильной опоре (стабилоплатформе) в зависимости от пола пациентов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 72 пациента, проходившие курс реабилитации на базе ГБУЗ ГП №201 ГЗМ Зеленоградского АО, равное количество женщин и мужчин – по 36 человек с болями в спине вертеброгенного генеза. Все больные неоднократно получали стандартную медикаментозную терапию, курс физиотерапии (магнитотерапия, лазеротерапия) и курс лечебного массажа. По окончании физиолечения назначался комплекс лечебной физкультуры: 1-я группа, мужчины и женщины, 36 человек – занятия на стабилоплатформе, курс 10 процедур; 2-я группа, мужчины и женщины, 36 человек – гидрокинезотерапия в бассейне, курс 10 процедур.

Эффективность терапии оценивалась: по шкале (ВАШ, мм), тест Шобера, тест Томайера, тест Отта, Суммарный индекс состояния здоровья (по результатам опросника Освестри).

Результаты. Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ в сравниваемых группах до реабилитации не различалась (в среднем 5,8 у мужчин и 6,15 у женщин), после завершения курса лечения статистически значимо снизилась в обеих группах. Значимо лучшие показатели определены в группе мужчин при занятиях на стабилоплатформе (1,4 против 3,8 у женщин), а у женщин при занятиях лечебной физкультурой в бассейне (1,6 против 2,9 у мужчин). Эффективность изменений тестовых значений оценки подвижности разных отделов позвоночника в зависимости от проведенной методики реабилитации: мужчины более эффективно восстанавливались на стабилоплатформе, женщины – на занятиях в бассейне. Показатели теста Томайера (наклон вперед) достоверно изменились в обеих группах: у мужчин на стабилоплатформе с $28,3 \pm 0,05$ до $13,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$); у занимавшихся в бассейне – с $28,5 \pm 0,2$ до $16,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). У женщин на стабилоплатформе – с $28,5 \pm 0,05$ до $16,2 \pm 0,03$ ($p < 0,05$); у занимавшихся в бассейне – с $28,5 \pm 0,1$ до $12,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

До лечения показатели суммарного индекса состояния здоровья (по результатам опросника Освестри) в обеих группах различались недостоверно. После окончания лечения отмечено достоверное снижение показателей у всех обследованных пациентов. При этом у мужчин показатели были достоверно лучше при занятиях на стабилоплатформе (снижение индекса с $39 \pm 0,2$ до $12 \pm 0,1$, $p < 0,01$), а у женщин – во 2-й группе при гидрокинезотерапии (снижение индекса с $36 \pm 0,6$ до $12 \pm 0,2$, $p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования психоэмоционального состояния, вертеброневрологического статуса и оценки боли пациентов с дорсопатиями позволяют сделать заключение, что мужчины и женщины по-разному реагируют на методики реабилитации, в частности статические и динамические методы ЛФК, что, по всей видимости, связано с гендерными различиями и/или индивидуальными особенностями личности.

Ключевые слова:

реабилитация, дорсопатия, стабилоплатформа, гидрокинезотерапия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Филатова Е.В., Булах О.А., Полковникова Е.В., Привалова Н.М., Малаев Х.М. ЛФК на нестабильной опоре и гидрокинезотерапия в реабилитации пациентов с болями в спине. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 58-66. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-6

Для корреспонденции

Филатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Россия, Москва, ул. Академика Тимошенко, 19, стр. 1А. E-mail: 7533200@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 23.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

EXERCISE THERAPY ON UNSTABLE SUPPORT AND HYDROKINETIC THERAPY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH BACK PAIN

E.V.Filatova¹, O.A.Boulakh², E.V.Polkovnikova³, N.M.Privalova⁴, Kh.M.Malaev⁵

1. Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 19/1A Akademika Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia
2. Private medical clinic LLC "LEYTONS", 4 Savelinskii proezd, Zelenograd, 124482, Russia
3. City polyclinic №201 of the Department of Health of Moscow, 2042 Ovrazhnaya str., Zelenograd, 124365, Russia
4. Children's city polyclinic № 105 of the Moscow City Health Department, 1513 Zelenograd, 124683, Russia
5. Republican Hospital for Rehabilitation, 9 Beybulatova str., Makhachkala 367007, Republic of Dagestan

Abstract

Purpose. A comparative analysis of the efficiency of different procedures of exercise therapy is carried out: hydrokinesitherapy and therapeutic gymnastics with the use of exercise on an unstable support (stabiloplatfom) depending on the sex of patients.

Materials and methods. Under our observation there were 72 patients undergoing rehabilitation on the basis of SBOH CC No. 201 DHM Zelenograd, an equal number of women and men and 36 people with back pain of vertebrogenic genesis. All patients repeatedly received standard medical therapy, physiotherapy (magnetotherapy, laser therapy) and a massage therapist. At the end of the physiotherapy treatment was assigned a set of physical therapy: group 1 included men and women, 36 — classes on stabiloplatfom, a course of 10 treatments; Group 2 consisted of men and women, 36 — hydrokinesitherapy in the pool, a course of 10 treatments.

The effectiveness of therapy was assessed: on a scale (VAS, mm), Schober's test, test Tomiura test Ott summary index of health status (Oswestry questionnaire).

Results. The intensity of the pain syndrome according to the VAS score in the compared groups before the rehabilitation did not differ (on average 5.8 in men and 6.15 in women), after the completion of the course of treatment it statistically significantly decreased in both groups. Significantly, the best indicators were determined in the group of men when practicing on the stable platform (1.4 vs. 3.8 in women), and in women with physical therapy in the pool (1.6 vs. 2.9 in men). Effectiveness of changes in the test values of the mobility assessment of different parts of the spine, depending on the method of rehabilitation performed: men were more efficiently restored on the stabiloplatfom, women in the pool classes. The indicators of the Tomayer test (inclination forward) significantly changed in both groups: in men on the stabiloplatfom from 28.3 ± 0.05 to 13.8 ± 0.1 ($p < 0.05$); for those engaged in the basin from 28.5 ± 0.2 to 16.2 ± 0.5 ($p < 0.05$). Women in the stable platform — from 28.5 ± 0.05 to 16.2 ± 0.03 ($p < 0.05$); for those engaged in the basin from 28.5 ± 0.1 to 12.7 ± 0.2 ($p < 0.05$).

Before treatment, the overall health index (according to the results of the Oswestry questionnaire) differed significantly in both groups. After the end of treatment, there was a significant decrease in the indices in all the patients examined. At the same time, in men, the indices were significantly better when exercising on the stabiloplatfom (index decrease from 39 ± 0.2 to 12 ± 0.1 , $p < 0.01$), and in women — in the second group with hydrokinetic therapy (index decrease from 36 ± 0.6 to 12 ± 0.2 , $p < 0.05$).

Conclusion. The results of the study of the psychoemotional state, the vertebroneurological status and the assessment of the pain of patients with dorsopathies suggest that men and women respond differently to rehabilitation methods, in particular: static and dynamic methods of exercise therapy, which, apparently, is related to gender differences and/or individual characteristics of the individual.

Keywords:

rehabilitation, dorsopathy, stabiloplatfom, hydrokinetic therapy

For citation

Filatova E.V., Boulakh O.A., Polkovnikova E.V., Privalova N.M., Malaev Kh.M. Exercise therapy on unstable support and hydrokinetic therapy in the rehabilitation of patients with back pain. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 58-66. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-6

For correspondence

Elena V. Filatova, MD, professor of the Department of medical rehabilitation, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Address: 19/1A Akademika Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia . E-mail: 7533200@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 23.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

По данным ВОЗ, жалобы на боль в спине — вторая по частоте причина обращений к врачу амбулаторной практики. Боль в спине беспокоит с одинаковой частотой лиц разных профессий, лиц, проживающих на разных континентах. Пик распространенности боли в спине приходится на возраст наибольшей работоспособности и профессиональной зрелости — 35–55 лет, но она нередко встречается и в других возрастных группах, начиная с подросткового возраста [1]. В России распространенность хронической боли в спине составляет 48,2–56,7% без существенных различий между мужчинами и женщинами, а ежедневная заболеваемость — 5% [2].

Боль в спине — это серьезная медицинская и социально-экономическая проблема. Болевой синдром является второй по частоте причиной временной нетрудоспособности и пятой по частоте причиной госпитализаций [2]. Хотя эпизод боли в спине часто бывает кратковременным, примерно у 25% пациентов в последующем развивается хроническая боль, которая служит причиной длительной нетрудоспособности. В России до 80% затрат на здравоохранение, обусловленных материальными потерями, связаны с невыходом на работу, а также затратами на проведение лечебно-диагностических мероприятий, лечение хронических болей в спине.

В настоящее время боли в спине обозначают термином «дорсопатия» — группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущим симптомокомплексом которой являются боль в туловище и конечностях не висцеральной этиологии.

Причины болей в спине разнообразны (различные деформации, связанные с патологической установкой, спондилолистезы, дегенерации межпозвоночных дисков с их выпячиванием в виде протрузии или грыжи). Сопутствующими дегенеративными процессами в позвоночнике являются: спондилез, проявляющийся оссификацией передней продольной связки, спондилоартроз (артроз дугоотростчатых или «фасетчатых» суставов) [2, 3]. Однако самой частой причиной вертеброгенных дорсопатий является остеохондроз позвоночника [1]. Развитие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, по мнению большинства вертебологов, происходит на фоне несоответствия уровня нагрузок (как динамических, так и статических) на позвоночный столб способности системы микроциркуляции обеспечивать эти нагрузки кислородом, микроэлементами и биологически активными веществами [4]. Однако наличие признаков остеохондроза позвоночника на рентгенограммах после 25–30 лет почти облигатно, но это не означает, что имеющиеся у пациента боли во всех случаях связаны с рентгенологическими находками. Это подтверждается

тем, что рентгенологические изменения стабильны, а клиническая симптоматика характеризуется чаще всего ремитирующим течением, так же, как и дискогенные грыжи, определяемые на МРТ, во многих случаях остаются клинически не значимыми и имеют актуальное клиническое значение только при выявлении корешковой компрессии [5].

У 50% пациентов с острой болью функциональное восстановление происходит в течение 2 нед [3]. Механизмы трансформации острой боли в хроническую до сих пор до конца не выяснены. Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения [6]. У пациентов с длительным вертеброгенным анамнезом в ответ на изменение двигательного стереотипа или для иммобилизации пораженного двигательного сегмента нередко формируются рефлекторные скелетно-мышечные нарушения, которые при длительном сохранении сами могут становиться дополнительными источниками болевой импульсации [7].

Именно эта группа больных характеризуется неблагоприятным прогнозом в плане выздоровления, причем на нее приходится 80% всех затрат здравоохранения на лечение болей в спине [7, 8]. Хроническая боль в спине, являясь, в конечном счете, мультидисциплинарной проблемой, требует привлечения специалистов не только неврологического и ортопедического профиля, но и психолога, специалистов по лечебной физкультуре и физиотерапии и др. Считается, что в терапии хронической дорсопатии целесообразно делать акцент на немедикаментозную терапию и активное участие пациента в программах лечения [6].

После уменьшения болевого синдрома через 5–10 дней подключают немедикаментозные методы лечения, такие как физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, тракционная терапия, акупунктура, гирудо- и апитерапия [9, 10].

Среди немедикаментозных методов лечения наибольшую эффективность, по данным многих авторов, показали физические упражнения. Основная цель физических упражнений — восстановление двигательного стереотипа, создание и укрепление мышечного корсета, исправление дефектов осанки. Развитие и появление новых реабилитационных методик позволяют создавать мотивационную заинтересованность пациентов в лечении.

Цель работы — провести сравнительный анализ эффективности различных методик ЛФК: лечебная физкультура в бассейне и занятия лечебной гимнастикой с применением физических упражнений на нестабильной опоре (стабилоплатформе) в зависимости от пола пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 72 пациента, проходившие курс реабилитации на базе ГБУЗ ГП № 201 ГЗМ Зеленоградского АО, равное количество женщин и мужчин — по 36 человек с болями в спине вертеброгенного генеза.

Средняя длительность заболевания $5,8 \pm 3,7$ лет.

Критерием включения было наличие боли в позвоночнике (шейном, грудном, поясничном отделах) продолжительностью более 12 нед, с рентгенологическим подтверждением (рентгенограмма или МРТ) вертеброгенной причины, согласие пациентов на занятия лечебной физкультурой в бассейне и на стабилотерапии.

Критерии исключения: состояния после оперативных вмешательств на позвоночнике, обострение хронических соматических заболеваний, изменения в анализах крови воспалительного характера, наличие ипохондрических идей — представления о бесперспективности лечения, нежелание заниматься в бассейне (отказов заниматься на стабилотерапии не было), а также беременность.

Все больные неоднократно получали медикаментозную терапию, включающую внутримышечные инъекции Мовалис 1,5 № 6 в/м, Мильгаммы 2.0 № 10, Мидокалма 1,0 № 5 в/м, Алфлутопа 1.0 № 20 в/м, таблетированные НПВП, Вольтарен-гель или Диклофенакол наружно 2 раза в день.

Для улучшения обменно-трофических процессов у пациентов проводился курс физиотерапии (магнитотерапия, лазеротерапия по стандартным методикам) и курс лечебного массажа.

Затем назначался комплекс лечебной физкультуры.

1-я группа, мужчины и женщины, 36 человек — занятия на стабилотерапии, курс 10 процедур, по рекомендуемым методикам: реабилитационные траектории и игры.

2-я группа, мужчины и женщины, 36 человек — гидрокинезотерапия в бассейне, курс 10 процедур.

Цели гидрокинезотерапии:

1. тренировка сердечно-сосудистой и дыхательной систем (кардиореспираторная гимнастика);
2. развитие мышц и выносливости (силовая тренировка).

План занятия.

1. Упражнения для разминки (проводятся у края бассейна, адаптируют температуру тела к температуре воды в бассейне, активизируют мышечное кровообращение, длительность от 5 до 10 мин).

2. Основные, базовые упражнения, которые могут чередоваться. Длительность: от 15 до 20 мин.

3. Упражнения для заминки (проводятся в воде, выполняются в медленном темпе). Дыхание диа-

фрагмальное с акцентом на выдохе, с небольшой задержкой дыхания и втягиванием живота. Включение упражнений на растягивание. Длительность 5–8 мин.

В основное время тренировки проводились следующие упражнения.

1. Лежа на животе держаться руками за поручни, совершать ногами прямолинейные движения вверх и вниз с изменением амплитуды и скорости.

2. Лежа на животе держаться руками за поручни, совершать ногами перекрестные движения с изменением амплитуды и скорости.

3. Лежа на животе держаться руками за поручни, подтягивать ноги с широким разведением бедер («лягушка») с изменением амплитуды и скорости.

4. Упражнения в углу бассейна.

- Руки на бортиках, ноги вытянуты вдоль поверхности воды. Подтягивать ноги к груди с максимальной амплитудой и средней интенсивностью. Затем ускорение с максимальной скоростью и сохранением амплитуды. Рекомендовать держать ноги так, чтобы из воды были видны пальцы ног, стопы на себя.

- Подтянуть колени к груди и совершать скрутки влево и вправо.

- Подтянуть колени к груди, принять положение в воде на правом боку и совершать разгибание ног в коленях и подтягивание к груди.

- То же самое на левом боку.

- Подтянуть колени к груди, принять положение в воде на правом боку и совершать движения ног «велосипед», чередуя максимальную амплитуду и медленную скорость/максимальную амплитуду и ускорение/максимальную амплитуду и максимальное ускорение на 5–8 секунд.

- То же самое повторить на левом боку.

5. Висы в воде. Сохранять правильное положение тела в воде (стопы на себя, спина ровная, руки в стороны (можно использовать водные гантели для удержания тела)).

- Скрещивание ног с чередованием максимального разведения ног и среднего темпа/небольшой амплитуды и максимального темпа

- Упражнение «лыжи». Следить за положением корпуса. Чередовать скорость и амплитуду.

- Колени подтянуты к груди, положение в воде сидя на стуле. Махи ногами с сохранением фиксированного сгибания колена и тазобедренных суставов. Вращение стопами по часовой стрелке и против.

Эффективность терапии оценивалась:

- по шкале интенсивности болевого синдрома в спине (ВАШ, мм);
- функционального состояния позвоночника (тесты Шобера, Томайера, см).

Тест Шобера модифицированный используют для более точной оценки подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной плоскости: от остистого отростка L5 отмеряют расстояние в 10 см кверху, помечают его точкой на коже исследуемого. Затем после максимального сгибания спины в поясничном отделе снова измеряют расстояние от остистого отростка L5 до метки на спине. В норме это расстояние увеличивается на 4 см.

Тест Томайера используют для выявления ограничения движений в поясничном отделе позвоночника: определяется расстояние от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен. В норме это расстояние равно 0 см.

- Для оценки подвижности грудного отдела позвоночника использовали Симптом Отта. Проводится стоя, оценивается в сантиметрах. От верхушки остистого отростка C7 позвонка вниз на 30 см наносится точка. Расстояние между этими двумя точками в норме увеличивается на 2–4 см (в среднем 3 см) при сгибании и уменьшается на 1–2 см в положении максимального разгибания (наклон назад).

- Для оценки подвижности шейного отдела позвоночника использовали измерение сантиметровой лентой расстояния между верхним и нижним шейными позвонками (в норме при максимальном наклоне головы вниз расстояние равняется 3 см).
- Определялся суммарный индекс состояния здоровья (по результатам опросника Освестри).

Клинические осмотры проводились на 1-й и 10-й дни, контроль через 3 мес.

Результаты, полученные нами в ходе исследования, фиксировались в индивидуальной карте пациента и подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В вертеброневрологическом статусе отмечались: болевой синдром — 100% (72 пациента) общего количества пациентов; ограничение движений в шейном и шейно-грудном отделах позвоночника — 63,8% (46 чел.) общего количества пациентов, в поясничном отделе позвоночника — 33,2% (24 чел.) общего количества пациентов и ограничение движений во всех отделах позвоночника — 4,1% (3 чел.) общего количества пациентов, положительные симптомы натяжения; статодинамические нарушения; сглаженность физиологического лордоза; болезненность при пальпации остистых отростков, что соответствовало диагнозу (табл. 1).

Рентгенологические изменения у пациентов, жалующихся на боли по ходу позвоночника, соответствовали 1–2 стадиям остеохондроза (по Zeker) у 100% пациентов, у 4 (5,6%) пациентов выявлен локальный кифоз, у 9 (12,5%) — сколиоз грудного отдела позвоночника 1–2 стадий, нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте — у 7 (9,7%) пациентов, у 46 (63,8%) — умеренно выраженный унковертебральный артроз, у 21 (29,1%) — передние и задние экзостозы. По данным магнитно-резонансной томографии у 39 (54,1%) больных выявлялись грыжи и протрузии межпозвоночных дисков (размеры варьировали от 2 до 12 мм).

У 45 (62,5%) пациентов было отмечено ожирение различной степени (табл. 2).

Результаты исследования показали, что интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ в сравниваемых группах до проводимого курса лечебной физкультуры достоверно не различалась ($5,85 \pm 0,05$ баллов у мужчин и $6,15 \pm 0,01$ баллов у женщин).

После завершения курса ЛФК интенсивность болевого синдрома снизилась в обеих группах.

Обращает на себя внимание, что лучшие показатели были в группе мужчин при занятиях на стабиллоплатформе (1,4 против 3,8 у женщин), а у женщин — при занятиях ЛФК в бассейне (1,6 против 2,9 у мужчин).

В 1-й группе (занятия на стабиллоплатформе) у мужчин болевой синдром уменьшился со 2-го дня и почти полностью купирован к 6–7-му дню, у женщин некоторое улучшение отмечено на 3–4-й день, а заметное улучшение — к 8–9-му дню.

Во 2-й группе (гидрокинезотерапия) уменьшение болевого синдрома отмечено после 1-й процедуры у женщин, почти полностью купировать болевой синдром удалось к 6–7-му дню, у мужчин уменьшение болевого синдрома отмечено после 5-й процедуры, а заметное улучшение отмечено к 8–9-му дню.

После проведения курса терапии отмечалась следующая динамика исследуемых показателей.

На рисунке 3 отчетливо определяется изменение тестовых значений оценки подвижности разных отделов позвоночника в зависимости от проведенной методики лечебной физкультуры: мужчины более эффективно восстанавливались при занятиях на стабиллоплатформе, женщины — при занятиях в бассейне.

Показатели изменения теста Томайера (наклон вперед) достоверно изменились в обеих группах. У мужчин, занимающихся на стабиллоплатформе, — с $28,3 \pm 0,05$ см до $13,8 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$); у занимавшихся в бассейне — с $28,5 \pm 0,2$ см до $16,2 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$). У женщин, занимающихся на стабиллоплатформе, — с $28,5 \pm 0,05$ см до $16,2 \pm 0,03$ см ($p < 0,05$); у занимавшихся в бассейне — с $28,5 \pm 0,1$ см до $12,7 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$).

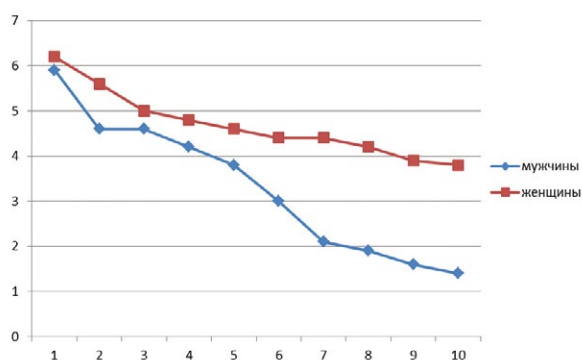
Таблица 1. Результат исследования вертеброневрологического статуса
Table 1. Results of the study of vertebroneurological status

Синдром	Мужчины		Женщины	
Цервикалгия	4	5,6%	5	6,9%
Цервикокраниалгия	6	8,3%	8	11,1%
Цервикобрахиалгия	14	19,4%	9	12,5%
Торакалгия	2	2,7%	3	4,1%
Люмбалгия	5	6,9%	4	5,6%
Люмбоишиалгия	4	5,6%	5	6,9%
Цервикотораколюмбалгия	1	1,3%	2	2,8%

% общего числа пациентов., % of the total number of patients.

Таблица 2. Показатели индекса массы тела пациентов
Table 2. Indicators of body mass index of patients

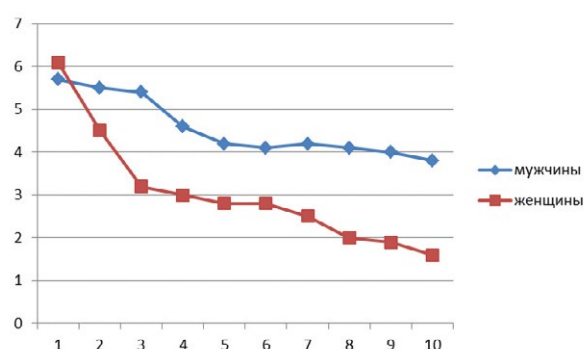
ИМТ, кг/м ²	Вес	Мужчины, чел.	Женщины, чел.
Меньше 18,5	Недостаточный	1	2
18,5–24,9	Нормальный	8	9
25–29,9	Лишний вес	11	14
30–34,9	Ожирение 1-й степени	9	5
35–39,9	Ожирение 2-й степени	6	4
40 и более	Ожирение 3-й степени	1	2



Ось ординат – шкала ВАШ в баллах, ось абсцисс – дни занятий.
 The ordinate axis is the VAS scale in points, the abscissa axis is the days of training.

Рис. 1. Динамика регрессии боли по шкале ВАШ у пациентов при занятиях на стабиллоплатформе в зависимости от пола.

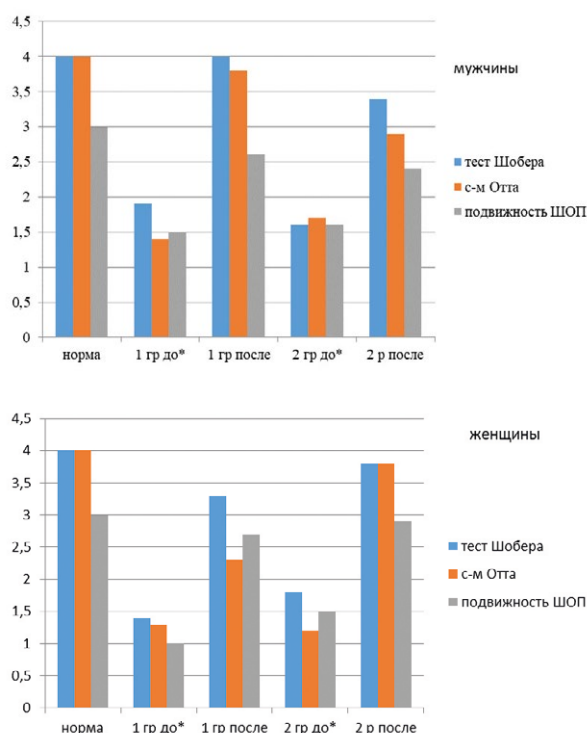
Fig. 1. Dynamics of regression of pain on the scale of VAS in patients with exercises on the stabiloplatform depending on sex..



Ось ординат – шкала ВАШ в баллах, ось абсцисс – дни занятий.
 The ordinate axis is the VAS scale in points, the abscissa axis is the days of training.

Рис. 2. Динамика регрессии боли по шкале ВАШ у пациентов при занятиях гидрокинезотерапией в зависимости от пола.

Fig. 2. Dynamics of pain regression according to the VAS score in patients with hydrokinetic therapy depending on sex.



* $p < 0,05$ – показатели достоверны по сравнению с нормой.

Рис. 3. Динамика изменений тестовых показателей подвижности позвоночника у пациентов (до и после проведенного курса лечебной физкультуры) в зависимости от метода реабилитации (1-я группа – занятия на стабилотренинге, 2-я группа – гидрокинезотерапия).

Fig. 3. Dynamics of changes in the test parameters of spine mobility in patients (before and after the course of therapeutic physical training), depending on the method of rehabilitation (group 1 – lessons on the stabiloplatform, group 2 – hydrokinesitherapy).

До лечения показатели суммарного индекса состояния здоровья (по результатам опросника Освестри) в обеих группах различались недостоверно (табл. 3). После окончания лечения отмечено достоверное снижение показателей у всех обследованных пациентов. При этом у мужчин показатели были достоверно лучше при занятиях на стабилотренинге (снижение индекса с $39 \pm 0,2$ баллов до $12 \pm 0,1$ баллов; $p < 0,01$), а у женщин — во 2-й группе при гидрокинезотерапии (снижение индекса с $36 \pm 0,6$ баллов до $12 \pm 0,2$ баллов; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования вертеброневрологического статуса и оценки боли пациентов с дорсопатиями позволяют сделать заключение, что мужчины и женщины по-разному реагируют на методики реабилитации, в частности статические и динамические методы ЛФК, что, по всей видимости, связано с гендерными различиями и/или индивидуальными особенностями личности.

В комплексной реабилитации пациентов с дорсопатиями применение индивидуальной программы медицинской реабилитации пациентов с учетом гендерных различий оказывает существенное положительное влияние на восстановление двигательной активности, позволяет повысить эффективность лечения, что в целом способствует раннему восстановлению трудоспособности, сокращению затрат на лечение и повышению качества жизни пациентов.

На наш взгляд, необходимы дальнейшие исследования зависимости эффективности реабилитационных методов от гендерных различий пациентов.

Таблица 3. Динамика оценки качества жизни пациентов с болями в спине вертеброгенного генеза по данным опросника Освестри, баллы

Table 3. Dynamics of assessing the quality of life of patients with back pain vertebrogenic genesis according to the Oswestry questionnaire, points

Оценка ODI	Стабилотренинг		Гидрокинезотерапия	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
До лечения	$39,1 \pm 0,2$	$34,4 \pm 0,3$	$38,2 \pm 0,5$	$36,4 \pm 0,6$
После лечения	$12,3 \pm 0,1^*$	$19,5 \pm 0,5$	$17,1 \pm 0,5$	$12,3 \pm 0,2^*$

* Достоверность изменения показателей $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

* Reliability of changes in the parameters $p < 0.05$ compared with the data before treatment.

Список литературы

1. Соловьева Э. Ю., Джутова Э. Ноотропные комплексы витаминов группы В как важная составляющая комплексного лечения радикулопатии. Врач. 2012; 9: 41–45.

2. Каракулова Ю. В., Владимирский Е. В., Муллаянова Е. А. Потенцирование эффекта бальнеолечения при неспецифических болях в нижней части спины. Вопросы курортологии.

гии и лечебной физической культуры. 2014; 91 (6): 34–39.

3. Левин О.С. Современные подходы к ведению пациентов с болью в спине. VI Национальный конгресс терапевтов: Что может скрываться за болью в спине? Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2012; 1. Доступно по: http://huba.umedp.ru/articles/vi_natsionalnyy_kongress_terapevtov_chno_mozhet_skrivatsya_za_bolyu_v_spine.html
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в шее — мультидисциплинарная проблема: диагностика, подходы к терапии. Consilium Medicum (неврология — ревматология). 2012; 14 (2): 75–78. Доступно по: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2012/bol_v_shee_multidistsiplinarnaya_problema_dagnostika_podkhody_k_terapii/
5. Касаткин Д.С. «Неспецифические» боли в шее: тактика ведения пациента. Consilium Medicum (неврология—ревматология). 2012; 14 (2): 65–70. Доступно по: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2012/nespetsificheskie_boli_v_shee_taktika_vedeniya_patsienta/
6. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009, 309 с.
7. Бойцов И.В. Поясничные дорсопатии: электротерапия вегетативной нейропатии вертебральной составляющей спинномозговых нервов. Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. 2015; 14 (2): 16–23.
8. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В кн.: Боле-

- вые синдромы в неврологической практике. Под редакцией проф. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010, с. 202–249.
9. Манвелов Д.С., Кадыков А.С., Кадыков А.В. Боль в спине. Справочник поликлинического врача. 2015; 3: 29–31.
10. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. Spine (Phila Pa 1976). 2000 May 1;25 (9):1148–56.
11. Подчуфарова Е.В. Боль в спине: доказательная медицина и клиническая практика. Трудный пациент. 2010; 8 (3): 19–24.
12. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные подходы к лечению болей в спине. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2014; 22 (10): 736–739. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_podhody_k_lecheniyu_boley_v_spine/
13. Неврология: национальное руководство. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 1040 с.
14. Сурская Е.В. Современные аспекты лечения дорсопатии. РМЖ. 2009; 17 (20): 1311–1314. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_aspekty_lecheniya_dorsopatii/
15. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Петрова М.С., Портнов В.В., Данилова Д.П. Оценка эффективности применения подводной беговой дорожки в комплексной реабилитации у больных поясничной дорсалгией для улучшения локальной микроциркуляции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (4): 889–891.

References

1. Solovyeva E, Dzhutova E Group B neurotrophic vitamins complexes as an important component of combination treatment for radiculopathy. Vrach (The Doctor). 2012; 9: 41–45. (In Russian).
2. Karakulova IuV, Vladimirskii EV, Mullaianova EA. Potentiation of the effect of peloid balneotherapy during the treatment of non-specific pains. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechbenoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy). 2014; 91 (6): 34–39. (In Russian).
3. Levin OS. Sovremennye podkhody k vedeniyu patsientov s bol'yu v spine. VI Natsional'nyi kongress terapevtov: Chto mozhet skryvat'sya za bol'yu v spine? Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. 2012; 1. Available at: http://huba.umedp.ru/articles/vi_natsionalnyy_kongress_terapevtov_chno_mozhet_skrivatsya_za_bolyu_v_spine.html (In Russian).
4. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Bol' v shee — mul'tidistsiplinarnaya problema: diagnostika, podkhody k terapii. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 75–78. Available at: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2012/bol_v_shee_multidistsiplinarnaya_problema_dagnostika_podkhody_k_terapii/ (In Russian).
5. Kasatkin D.S. «Nespetsificheskie» boli v shee: taktika vedeniya patsienta. Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 65–70. (In Russian). Available at: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2012/nespetsificheskie_boli_v_shee_taktika_vedeniya_patsienta/ (In Russian).
6. Bol': rukovodstvo dlya vrachei i studentov [Pain: a manual for physicians and students]. Ed by Yakhno NN. Moscow: «MEDpress-inform» Publ., 2009, 309 p. (In Russian).
7. Boitsov IV. Lumbar dorsopathies: electrotherapy of vegetative neuropathy of the vertebral component of the spinal nerves. Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation). 2015; 14 (2): 16–23. (In Russian).
8. Voznesenskaya TG. Boli v spine i konechnostyakh [Back and limb pain]. In: Bolevyie sindromy v nevrologicheskoi praktike [Pain syndromes in neurological practice]. Ed by Golubev VL. Moscow: «MEDpress-inform» Publ., 2010, pp. 202–249.
9. Manvelov DS, Kadykov AS, Kadykov AV. Bol' v spine. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2015; 3: 29–31. (In Russian).
10. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. Spine (Phila Pa 1976). 2000 May 1;25 (9):1148–56.
11. Podchufarova EV. Bol' v spine: dokazatel'naya meditsina i klinicheskaya praktika. Trudnyj Pacient (Difficult Patient). 2010; 8 (3): 19–24. (In Russian).
12. Kotov AS, Eliseev YuV. Sovremennye podkhody k lecheniyu boley v spine. RMJ (Russian Medical Journal). 2014; 22 (10): 736–739. (In Russian). Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_podhody_k_lecheniyu_boley_v_spine/
13. Nevrologiya [Neurology]. Ed by Gusev EI, Kononov AN,

V.I. Skvortsovoi, Gekht AB. Moscow: «GEOTAR-Media», 2011, 1040 p. (In Russian).

14. Surskaya E. V. Sovremennye aspekty lecheniya dorsopatii. RMJ (Russian Medical Journal). 2009; 17 (20): 1311–1314. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_aspekty_lecheniya_dorsopatii/ (In Russian).

15. Kotenko KV, Korchagina NB, Mikhailova AA, Petrova MS, Portnov VV, Danilova DP. Evaluation of the effectiveness of underwater running machine in complex rehabilitation of patients with lumbar dorsalgia to improve local microcirculation. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014; 10 (4): 889–891. (In Russian).

Информация об авторах:

Филатова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. E-mail: 7533200@mail.ru

Булх Ольга Александровна, врач-невролог высшей категории Частной медицинской клиники ООО «ЛЭЙТОНС». E-mail: boulakh.o@mail.ru

Полковникова Елена Владимировна, врач лечебной физкультуры амбулаторно-медицинского центра ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: polkev@yandex.ru

Привалова Наталья Михайловна, врач-рентгенолог амбулаторно-медицинского центра ГБУЗ «Детская городская поликлиника №105» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: esper-ansa@yandex.ru

Малаев Хаджимурат Магомедович, главный врач Республиканской больницы восстановительного лечения, г. Махачкала, Республика Дагестан. E-mail: rbvl@mail.ru

Information about authors:

Elena V. Filatova, MD, professor of the Department of medical rehabilitation, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. E-mail: 7533200@mail.ru

Olga A. Boulakh, a neurologist of the highest category, Private medical clinic LLC "LEYTONS". E-mail: boulakh.o@mail.ru

Elena V. Polkovnikova, physician of physiotherapy in outpatient medical center, City polyclinic №201 of the Department of Health of Moscow. E-mail: polkev@yandex.ru

Natalia M. Privalova, radiologist, ambulatory medical center, Children's city polyclinic №105 of the Moscow City Health Department. E-mail: esper-ansa@yandex.ru

Khadzhimurat M. Malayev, head physician, Republican Hospital for Rehabilitation, Makhachkala, Republic of Dagestan. E-mail: rbvl@mail.ru



ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХОЛЕЦИСТИТА НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА ФАКТОРОВ РИСКА

В.А.Лазаренко, А.Е.Антонов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Цель исследования. Разработать искусственную нейронную сеть для диагностики и прогнозирования развития холециститов на основе анализа данных о факторах риска, а также изучить возможности ее применения в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Сбор материалов включал анкетирование 488 больных с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны на базе стационаров г. Курска. 203 пациента страдали холециститом, у 285 человек диагноз холецистита был исключен. Анализ данных о факторах риска (пол, возраст, вредных привычках, профессии, семейных отношениях и пр.) проводили с применением искусственной нейронной сети собственной разработки типа «многослойный персептрон с активационной функцией гиперболический тангенс». Программа для ЭВМ «Система интеллектуального анализа и диагностики заболеваний» была зарегистрирована в установленном порядке (свидетельство № 2017613090).

Результаты. Применение нейросетевого анализа данных о факторах риска в сравнении с обработкой сведений, формирующих клиническую картину, позволяет осуществлять диагностику потенциального заболевания холециститом до момента проявления симптоматики.

Обучение искусственной нейронной сети с количественным выходом, кодирующим возраст вероятной госпитализации, позволило генерировать массив значений, значимо ($\alpha \leq 0,001$) не отличающийся от эмпирических данных. Разность средних расчетных и средних эмпирических значений составляла 0,45 для обучающего множества и 1,75 для группы клинической апробации. Значение средней абсолютной ошибки находилось в пределах 1,87–2,07 года.

Заключение. 1. Предложенный новый подход к диагностике и прогнозированию холецистита продемонстрировал свою эффективность, что подтверждается в клинической апробации уровнями чувствительности (94,44%, $m = 2,26$) и специфичности (80,6%, $m = 3,9$) методики.

2. Ошибка прогноза возраста вероятной госпитализации больных по поводу холецистита не превышала 2,29 и 2,38 года для $p = 0,95$ и $p = 0,99$ соответственно.

Ключевые слова:

искусственная нейронная сеть, нейросеть, многослойный персептрон, диагностика, холецистит, искусственный интеллект, прогнозирование

Оформление ссылки для цитирования статьи

Лазаренко В.А., Антонов А.Е. Диагностика и прогнозирование вероятности возникновения холецистита на основе нейросетевого анализа факторов риска. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 67-72. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-7

Для корреспонденции

Антонов Андрей Евгеньевич, к.м.н., помощник ректора по общим вопросам, доцент кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3. E-mail: drantonov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5745-3586>

Информация о финансировании. Исследование проведено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

DIAGNOSIS AND PREDICTION OF CHOLECYSTITIS DEVELOPMENT ON THE BASIS OF NEURAL NETWORK ANALYSIS OF RISK FACTORS

V.A.Lazarenko, A.E.Antonov

Kursk State Medical University, 3, K. Marksa str., Kursk, 305041, Russia

Abstract

Purpose. To develop an artificial neural network for diagnosing and predicting the development of cholecystitis based on an analysis of data on risk factors, and to explore the possibilities of its application in real clinical practice.

Materials and methods. The collection of materials was held in at the hospitals of the city of Kursk and included a survey of 488 patients with hepatopancreatoduodenal diseases. 203 patients were suffering from cholecystitis, in 285 patients the diagnosis of cholecystitis was excluded. Analysis of risk factors' data (such as sex, age, bad habits, profession, family relationships, etc.) was carried out using an internally developed artificial neural network (multilayer perceptron with hyperbolic tangent as the activation function). The computer program "System of Intellectual Analysis and Diagnosis of Diseases" was registered in accordance with established procedure (Certificate No. 2017613090).

Results. The use of neural network analysis of data on risk factors in comparison with the processing of information that forms a clinical picture allows the diagnosis of a potential disease with cholecystitis before the onset of symptoms. The training of the artificial neural network with a quantitative output coding the age of probable hospitalization made it possible to generate an array of values, significantly ($\alpha \leq 0.001$) not differing from the empirical data. The difference between the mean calculated and mean empirical values was 0.45 for the training set and 1.75 for the clinical approbation group. The mean absolute error was within the range of 1.87–2.07 years.

Conclusion. 1. The proposed new approach to the diagnosis and prognosis of cholecystitis has demonstrated its effectiveness, which is confirmed in clinical approbation by the levels of sensitivity (94.44%, $m = 2.26$) and specificity (80.6%, $m = 3.9$).

2. The error in predicting the age of probable hospitalization of patients with cholecystitis did not exceed 2.29 and 2.38 years for $p = 0.95$ and $p = 0.99$, respectively.

Keywords:

artificial neural network, neuronet, multilayer perceptron, diagnosis, diagnostics, cholecystitis, artificial intelligence, prognosis.

For citation

Lazarenko V.A., Antonov A.E. Diagnosis and prediction of cholecystitis development on the basis of neural network analysis of risk factors. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 67-72. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-7

For correspondence

Andrey E. Antonov, PhD, assistant to the rector for general matters, associate professor of the surgical diseases department, Kursk State Medical University Address: 3 K. Marksa str., Kursk, 305041, Russia. E-mail: drantonov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5745-3586>

Information about funding. The study was funded by the authors.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 01.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Холецистит и сопутствующий ему холелитиаз ежегодно поражает до 6% населения, что делает его одним из наиболее распространенных заболеваний человечества [1–3]. Стратегия борьбы с распространенными неинфекционными патологическими состояниями подразумевает поиск оптимальных управленческих решений [4–6], в особенности с учетом того, что традиционная медицинская диагностика, основывающаяся на анализе клинической картины сформировавшегося заболевания, является запоздалой для целей первичной профилактики. Одним из перспективных направлений совершенствования организации лечебной и профилактической помощи населению является оценка комплекса факторов риска, воздействующих на здоровье пациента и попытка их модификации [7–9]. Однако реализация такого подхода сопряжена с необходимостью изучения сложных данных, что способствует внедрению в медицинскую практику машинных методов интеллектуального анализа [10, 11], развития систем поддержки принятия решений [12, 13]. Известны специализированные программные комплексы, позволяющие анализировать данные о факторах риска развития заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны с применением биостатистических методов [14–16], тем не менее, в силу наличия их фундаментальных математических ограничений, представляется целесообразным предпринять попытку диагностики и прогнозирования холециститов на основе анализа данных такого рода с применением искусственных нейронных сетей (ИНС).

Цель нашего исследования — разработать ИНС для диагностики и прогнозирования развития холециститов на основе анализа данных о факторах риска, а также изучить возможности ее применения в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе стационаров г. Курска. Сбор материалов включал анкетирование 488 больных с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны. Среди них было 203 больных с холециститом и 285 пациентов, у которых диагноз холецистита был исключен. Анализ данных о факторах риска основывался на применении ИНС собственной разработки типа «многослойный персептрон с активационной функцией гиперболический тангенс». Программа для ЭВМ «Система интеллектуального анализа и диагностики заболеваний» была зарегистрирована в установленном порядке, получено свидетельство № 2017613090 [17].

Обучение ИНС осуществлялось на материалах 385 больных, проходивших стационарное лечение до 1 января 2011 г. 167 из них страдали холециститом, 218 имели иное заболевание гепатопанкреатодуоденальной зоны. Апробация функционирования нейросети осуществлялась на группе пациентов ($n = 103$), госпитализированных в более поздние сроки — 36 человек с холециститом и 67 — с язвенной болезнью или панкреатитом.

Оценивались следующие факторы риска: пол, возраст (дата рождения), состояние при поступлении, наличие инвалидности, стрессы, злоупотребление алкоголем, курение, соблюдение или несоблюдение диеты (объективно и субъективно), трудовая занятость, факт одиночества, отношения в семье, частота ссор, место питания (дома, в столовой и пр.), обращение в медицинские организации с профилактической целью, выполнение рекомендаций врачей.

Данные, полученные в результате работы ИНС, обрабатывались с применением описательной и индуктивной статистики, вычислялись уровни чув-

Таблица 1. Результаты обучения и практического применения ИНС в диагностике холецистита
Table 1. Learning outcomes and practical application of ANN in the diagnosis of cholecystitis

Показатель	Обучающая группа ($n = 385$)	Клиническая апробация ($n = 103$)
Чувствительность (+/+)	$P = 91,62$, $m = 1,41\%$	$P = 94,44$, $m = 2,26\%$
Ложноотрицательные результаты (-/+)	$P = 4,19$, $m = 1,02\%$	$P = 2,78$, $m = 1,62\%$
Специфичность (-/-)	$P = 83,03$, $m = 1,91\%$	$P = 80,6$, $m = 3,9\%$
Ложноположительные результаты (+/-)	$P = 12,39$, $m = 1,68\%$	$P = 10,45$, $m = 3,01\%$
Итого		
подтвержденных случаев ($n = 203$), чел.	167	36
исключенных случаев ($n = 285$), чел.	218	67

ствительности, специфичности, ложноположительных и ложноотрицательных результатов, вычислялись ошибки прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обучение ИНС позволило достичь удовлетворительных показателей диагностики холецистита. Для этих целей использовался логический выход, принимающий значения «истина» или «ложь», а также «не определено». Показатели чувствительности (доля положительного решения сети о наличии холецистита при его фактическом присутствии у больного), специфичности (доля отрицательных решений у больных, не страдавших холециститом), а также ложноположительных и ложноотрицательных результатов находились на уровне традиционных методов лабораторной и инструментальной диагностики заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны (табл. 1). При этом в ходе клинической апробации показатели чувствительности и специфичности превышали 90 и 80% соответственно.

Обучение ИНС с количественным выходом, кодирующим возраст вероятной госпитализации, продемонстрировало результаты, которые представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы, массив значений прогнозируемого возраста госпитализации значимо ($\alpha \leq 0,001$) не отличался от эмпирических данных. Разность средних расчетных и средних эмпирических значений составляла 0,45 для обучающего множества и 1,75 для группы клинической апробации. Значение средней абсолютной ошибки (среднее значение модуля разности расчетного и эмпирического возраста госпитализации) находилось в пределах 1,87–2,07 года. Как показывает вычисление персентилей, ошибка прогноза не превысит в ходе клинической апробации 2,29 (для $p = 0,05$) и 2,38 (для $p = 0,01$).

Характерными как для качественного, так и для количественного выхода являются несколько худшие показатели работы нейросети для группы клинической апробации в сравнении с обучающей совокупностью. Данное наблюдение является ожидаемым

Таблица 2. Результаты обучения и практического применения ИНС в прогнозировании возраста вероятной госпитализации
Table 2. Learning outcomes and the practical application of ANN in the prediction of the probable age of admission

Показатель	Обучающая группа (n = 385)	Клиническая апробация (n = 103)
Среднее значение фактическое, M_y , лет	52,86	54,79
Средняя ошибка, m_y , лет	0,83	1,47
Среднее значение расчетное, M_f , лет	53,31	53,04
Средняя ошибка, m_f , лет	0,83	1,42
Критерий χ^2	47,13	12,11
Значимость, α	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
Средняя ошибка прогноза, ME, лет	-0,45	1,75
Средний квадрат ошибки прогноза, MSE, лет ²	6,02	6,04
Средняя абсолютная ошибка, MAE, лет	1,87	2,07
Средняя ошибка, mMAE, лет	0,08	0,13
Ошибка прогноза не превысит (персентиль p_{95}), лет	2,00	2,29
Ошибка прогноза не превысит (персентиль p_{99}), лет	2,06	2,38
Средняя абсолютная процентная ошибка, MPAE, %	4,03	3,98
Средняя процентная ошибка, MPE, %	-1,01	2,90

и связано с наличием неучтенных факторов, изменившихся в обществе в целом. Тем не менее, уровни булевых значений и количественных оценок находятся на уровне традиционных диагностических методик.

Таким образом, показана принципиальная возможность осуществления диагностики и прогнозирования холецистита, основывающаяся не на анализе традиционных данных клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а на нейросетевой обработке сведений о факторах риска. Такой подход позволяет осуществлять диагностику потенциального заболевания до момента проявления симптоматики, что потенциально может позволить индивидуализировать профилактическую стратегию у конкретного больного.

Нейросеть продемонстрировала удовлетворительные уровни чувствительности и специфичности в отношении диагностики холециститов. Расчетные показатели возраста вероятной госпитализации

значимо не отличались от эмпирических. Дополнительными преимуществами использования ИНС явились следующие факторы: неинвазивность, нетребовательность к уровню подготовки медицинского работника, возможность применения на малопроизводительных персональных компьютерах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложенный новый подход к диагностике и прогнозированию холецистита, основанный на анализе данных о факторах риска с применением ИНС, продемонстрировал свою эффективность, что подтверждается в клинической апробации уровнями чувствительности (94,44%, $m = 2,26$) и специфичности (80,6%, $m = 3,9$) методики.

2. Ошибка прогноза возраста вероятной госпитализации больных по поводу холецистита не превышала 2,29 и 2,38 года для $p = 0,95$ и $p = 0,99$ соответственно.

Список литературы

1. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358 (26):2804–11. DOI: 10.1056/NEJMcп0800929
2. Friedman LS. Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders. In Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. McGraw-Hill, 2015.
3. Diseases and Conditions. Cholecystitis [Internet]. Available at: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cholecystitis/basics/risk-factors/con-20034277> Accessed 2.06.2016
4. Светый Л. И., Лопухова В. А., Тарасенко И. В., Климкин А. С. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управленческих решений. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2013; 15 (1–4): 234–235.
5. Лопухова В. А., Тарасенко И. В., Кайланич Г. А., Кайланич Е. А. Изучение качества внебольничной медицинской помощи в медицинских организациях города Орла. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 137. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383>. Дата обращения 28.11.2016.
6. Симонян Р. З., Кайланич Г. А., Лопухова В. А., Тарасенко И. В. Изучение качества медицинской помощи при оценке технологий здравоохранения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 8–2: 185–187.
7. Дотдаева А. А., Хасанова З. Б., Егорова Л. А., Шиганова Г. М., Собенин И. А., Постнов А. Ю., Бойцов С. А. Генетические факторы риска развития атеросклероза и их взаимосвязь с традиционными факторами риска атеросклероза у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и проживающих в условиях высокогорья (на примере Карачаево-Черкесии). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015; 2 (19): 35–40.
8. Бойцов С. А., Самородская И. В., Семёнов В. Ю. Влияние экономических кризисов на общественное здоровье. *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (2): 4–10. DOI: 10.17116/profmed20161924–10
9. Каприн А. Д., Александрова Л. М., Старинский В. В. Профилактика злокачественных новообразований в Российской Федерации как составная часть международной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2016; 5 (5): 42–50. DOI: 10.17116/onkolog20165542–50
10. Жариков О. Г., Литвин А. А., Ковалёв В. А. Экспертные системы в медицине. *Медицинские новости*. 2008; 10: 15–18.
11. Щепин В. О., Расторгуева Т. И., Проклова Т. Н. К вопросу о перспективных направлениях развития здравоохранения Российской Федерации. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко*. 2012; 1: 147–152.
12. Скворцова В. И. Семь принципов модернизации здравоохранения. *Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения*. 2010; 5: 7–14.
13. Greenes RA. *Clinical decision support: the road ahead*. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2007.
14. Лазаренко В. А., Антонов А. Е., Новомлинец Ю. П. Визуальная среда непараметрического корреляционного анализа факторов риска у больных с хирургической патологией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (4): 34–37.
15. Лазаренко В. А., Антонов А. Е., Прасолов А. В., Чурилин М. И. Проблема оптимизации регрессионного анализа в оценке факторов риска, влияющих на развитие хирургических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (5): 24–27.
16. Лазаренко В. А., Антонов А. Е. Роль социальных факторов риска в развитии язвенной болезни в курской области. *Человек и его здоровье*. 2016; 2: 35–39. DOI: 10.21626/vestnik/2016–2/06
17. Роспатент. Зарегистрировано 10.03.2017. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613090. Лазаренко В. А., Антонов А. Е. Система интеллектуального анализа и диагностики заболеваний.

References

1. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358 (26):2804–11. DOI: 10.1056/NEJMcp0800929
2. Friedman LS. Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders. In Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* McGraw-Hill, 2015.
3. Diseases and Conditions. Cholecystitis [Internet]. Available at: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cholecystitis/basics/risk-factors/con-20034277> Accessed 2.06.2016
4. Svetly LI, Lopukhova VA, Tarasenko IV, Klimkin AS. The use of health technology assessment in making effective management decisions. *Health & Education Millemmum.* 2013; 15 (1–4): 234–235. (In Russian).
5. Lopukhova VA, Tarasenko IV, Kaylanich GA, Kaylanich EA. The study of outpatient care quality in medical institutions of the Orel-city. *Modern Problems of Science and Education.* 2016; 5: 137. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383>. Accesed 28.11.2016. (In Russian).
6. Simonyan RZ, Kailanich GA, Lopukhova VA, Tarasenko IV. The study of medical care quality in the health technology assessment. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 8–2: 185–187. (In Russian).
7. Dotdaeva AA, Khasanova ZB, Egorova LA, Shiganova GM, Sobenin IA, Postnov AY, Boytsov SA. The association of genetic risk factors of atherosclerosis with traditional risk factors of atherosclerosis in patients with coronary heart disease living in highlands (at the example of Karachay-Cherkessia). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Ateroskleroz i Dislipidemii).* 2015; 2 (19): 35–40. (In Russian).
8. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Semenov VYu. The impact of economic crises on population health. *Profilakticheskaya meditsina (The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health).* 2016; 19 (2): 4–10. DOI: 10.17116/profmed20161924–10 (In Russian).
9. Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinsky VV. Malignancy prophylaxis in the Russian Federation as part of global strategy for the prevention of noncommunicable diseases. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2016; 5 (5): 42–50. DOI: 10.17116/onkolog20165542–50 (In Russian).
10. Zharikov O. G., Litvin A. A., Kovalev V. A. Ekspertnye sistemy v meditsine. *Meditsinskie novosti.* 2008;10:15–18. (In Russian).
11. Schepin VO, Rastorguyeva TI, Proklova TN. Towards prospective directions of healthcare development in the Russian Federation. *Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ja imeni N. A. Semashko.* 2012; 1: 147–152. (In Russian).
12. Skvortsova VI. Sem' printsiptov modernizatsii zdravookhraneniya. *Voprosy ekonomiki i upravleniya dlya rukovoditelei zdravookhraneniya.* 2010; 5: 7–14. (In Russian).
13. Greenes RA. Clinical decision support: the road ahead. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2007.
14. Lazarenko VA, Antonov AE, Novomlinets UP. Visual environment for nonparametric correlation analysis of risk factors in patients with surgical diseases. *Health & Education Millemmum.* 2017; 19 (4): 34–37. (In Russian).
15. Lazarenko VA, Antonov AE, Prasolov AV, Churilin MI. The problem of regression analysis optimization in evaluation of risk factors influencing the development of surgical diseases of hepatopancreatoduodenal zone. *Health & Education Millemmum.* 2017; 19 (5): 24–27. (In Russian).
16. Lazarenko VA, Antonov AE. The role of social risk factors in peptic ulcer development in Kursk region. *Man and his health.* 2016; 2: 35–39. DOI: 10.21626/vestnik/2016–2/06 (In Russian).
17. Ruspatent. Registered on 10.03.2017. The certificate of state registration of computer programs № 2017613090. Lazarenko VA, Antonov AE. System of Intellectual Analysis and Diagnosis of Diseases.a

Информация об авторах:

Лазаренко Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПО, ректор ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Антонов Андрей Евгеньевич, к.м.н., помощник ректора по общим вопросам, доцент кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: drantonov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5745-3586>

Information about authors:

Viktor A. Lazarenko, MD, professor, head of the department of surgical diseases of FPE, rector Kursk State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Andrey E. Antonov – PhD, assistant to the rector for general matters, associate professor of the surgical diseases department, Kursk State Medical University. E-mail: drantonov@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5745-3586>



LAMININS IN COLORECTAL CANCER: EXPRESSION, FUNCTION, PROGNOSTIC POWER AND MOLECULAR MECHANISMS

S.A.Rodin^{1,2}, D.V.Maltseva¹

1. SRC Bioclinicum, 2 bld. 85 Ugreshskaya str., Moscow, 115088, Russia

2. Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden

Abstract

Extracellular matrix (ECM) proteins are a major component of the tumor stroma. Laminins emerge as one of the main families of ECM proteins with signaling properties. Apart from the structural function, laminins and products of their degradation affect survival and differentiation of cancer cells, motility of cancer and stromal cells, angiogenesis, invasion into distant organs, and other aspects of cancer development. Here, we discuss expression of laminins in colorectal cancer (CRC), studying of laminin functions in *in vitro* and *in vivo* models of CRC, and using laminins as prognostic markers of CRC. Recently, we have reported a new approach to assessing prognostic power using classifiers constructed from sets of laminin genes. The method allows for accurate prognosis of CRC and provides additional information that may suggest possible molecular mechanisms of laminin function in CRC progression.

Keywords:

laminins, colorectal cancer, prognostic markers of cancer

For citation

Rodin S.A., Maltseva D.V. Laminins in colorectal cancer: expression, function, prognostic power and molecular mechanisms. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 73-78. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-8

For correspondence

Sergey Rodin, PhD, senior researcher, Department of medical biochemistry and biophysics, Karolinska Institutet, senior researcher at SRC Bioclinicum Address: Scheelesvåg 2, Plan 4:B1, 17177 Stockholm. E-mail: sergey.rodin@ki.se

Information about funding. This study has been supported by the Russian Science Foundation (grant RSF № 17-14-01338).

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 15.10.2017, accepted for publication 30.11.2017



ЛАМИНИНЫ В КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ЭКСПРЕССИЯ, ФУНКЦИИ, ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

С.А.Родин^{1,2}, Д.В.Мальцева¹

1. ООО НТЦ «БиоКлиникум», 115088, Россия, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 85 «IQ-Park»

2. Каролинский институт, 17177, Стокгольм, Швеция

Резюме

Белки внеклеточного матрикса (ВНМ) представляют собой одну из важнейших составляющих опухолевой стромы. В отличие от других молекул ВНМ, ламинины являются семейством белков с ярко выраженными сигнальными свойствами. Кроме организации клеток в пространстве, ламинины и продукты их деградации влияют на выживание и дифференцировку опухолевых клеток, миграцию опухолевых и стромальных клеток, ангиогенез, инвазию опухолевых клеток и другие процессы развития рака. В этой работе представлен анализ литературных данных по экспрессии ламининов в опухолях при колоректальном раке (КРР), изучению роли ламининов в развитии КРР в *in vivo* и *in vitro* экспериментах и использованию ламининов как прогностических маркеров КРР. Недавно, мы применили новый подход, использующий классификаторы на основе экспрессии групп ламининовых генов, для изучения прогностической значимости ламининов при КРР. Этот метод позволил дать более точный прогноз развития КРР в пациентах и предложить возможный молекулярный механизм действия ламининов при КРР.

Ключевые слова:

колоректальный рак, ламинины, прогностические маркеры рака

Оформление ссылки для цитирования статьи

Родин С.А., Мальцева Д.В. Ламинины в колоректальном раке: экспрессия, функции, прогностическая значимость и молекулярный механизм действия. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 73-78. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-8

Для корреспонденции

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., старший научный сотрудник отделения изучения белков внеклеточного матрикса факультета медицинской биохимии и биофизики Каролинского института, ведущий научный сотрудник ООО НТЦ «БиоКлиникум»
Адрес: 115088 Россия, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 85 «IQ-Park». E-mail: sergey.rodin@ki.se

Информация о финансировании. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РСФ № 17-14-01338).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) affects colon and/or rectum and is the second or the third (depending on gender) most common malignancy in humans. The individual tumors are very different in the genetic/epigenetic mutations involved, the metastatic potential, the heterogeneity of cancer cell populations, and the transcription profiles [1]. Therefore, there is a need for development of prognostic and predictive strategies for efficient treatment of CRC [1]. Also, there are patients, especially at the late stages of CRC, that are resistant to existing treatment protocols warranting development of new approaches.

Tumors do not consist of the neoplastic cells only, but also cancer-associated fibroblasts, immune cells, vessels, extracellular matrix (ECM), and more [2]. Two major families of ECM, which are abundantly present in tumors, are collagens and laminins. Laminins are heterotrimeric glycoproteins that consist of one α , one β , and one γ chains. Five α , four β , and three γ laminin chains and 16 trimers (laminin isoforms) have been described in the human body to date [3]. Laminins are named after their chain composition, e.g. laminin-332 (LN-332) consists of $\alpha 3$, $\beta 3$, and $\gamma 2$ chains. Some laminin isoforms are capable of polymerization, e.g. as a part of basement membranes (BM) ³. BMs are thin layers of ECM proteins that consist of two interconnected polymers of laminins and collagens interconnected by nidogens with additional ECM proteins and growth factors attached [4]. The membranes isolate epithelial or endothelial cells from underlying stroma and are in contact with almost all organized cells in the human body. The blood and lymphatic vessels, the gut, and the tumors themselves contain BMs ³. Dissemination of cancer cells to metastatic sites implies traversing of up to four BMs making it an important part of cancer development. In BMs, laminins are in direct contact with cellular surface interacting with various receptors such as integrins, sulfated glycolipids, dystroglycan, Lutheran receptor, 67 kDa laminin receptor, MCAM, and others [3]. Importantly, laminins have been shown to trigger signaling events inside the cells via interaction with the cellular receptors affecting survival, differentiation, polarization, and migration of the cells. It has been shown that the majority of steps of cancer development are affected by laminins at certain extent [5, 6]. Laminins have been used as prognostic markers of various cancer types including CRC [5]. Importantly, a therapeutic strategy targeting tumor-specific interaction between LN-332 and Syndecan 1 using monoclonal antibodies has been developed in order to inhibit squamous cell carcinoma proliferation and dissemination [7]. Hence, studying laminin functions in cancer is useful both for

development of prognostic and therapeutic strategies.

Expression of laminin chains in the normal gut and CRC

Expression of all 5 known laminin α chains has been detected in the developing and mature human small intestine [8]. Expression of $\alpha 4$ is very low and mostly attributed to the mesenchymal tissues. Laminin $\alpha 1$ chain is mostly expressed at the early stages of the intestine development and expression level in the mature gut is low, but localized in the epithelial fraction that is believed to be the source of cells for the neoplastic transformation. Interestingly, there are evidences that $\alpha 1$ laminins are involved in the progression of CRC (see below). Laminin $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ chains are responsible for the maintenance and function of the mature small intestine suggesting the expression of LN-511, LN-521, LN-211, LN-221, LN-311, and, importantly, LN-332.

Among all laminin isoforms, LN-332 and its components have been most often associated with cancer development and poor prognosis for the patients [9]. Several studies have shown expression of a LN-332 component, $\gamma 2$ laminin chain, in CRC tumors and, especially, at the invasive front [10–12]. Fukazawa et al. [13] demonstrated expression of another component of LN-332, $\beta 3$ laminin chain, in tissue specimens from CRC patients. Immunostaining of tissue specimens from CRC patients has shown expression of $\alpha 5$ laminin (detected by 4C7 antibodies), $\beta 1$, and $\gamma 1$ chains and, surprisingly, almost no expression of $\beta 2$ and $\alpha 2$ laminin chains [14]. Our analysis of existing microarray data of CRC tumors revealed significant expression of $\alpha 5$ and $\alpha 4$ laminin chains (Galatenko et al., in press).

Laminins in *in vitro* assays and xenograft models of CRC

Corroborating with the analysis of tissue specimens from CRC patients, colon carcinoma cell line LIM1215 has been shown to express LN-511 and to adhere to it in EGF-dependent manner. The adhesion is mediated by interaction of LN-511 with multiple integrin receptors, primarily integrin $\alpha 6 \beta 4$ [15]. Combination of EGF treatment and LN-511 substratum is also responsible for increased motility of LIM1215 cells [16] suggesting LN-511 involvement in the progression and metastasis of CRC.

Ectopic overexpression of *LAMC2* gene, which encodes laminin $\gamma 2$ chain, in HCT8 and HCT116 CRC cells led to increased rate of proliferation and enhanced migration and invasion compared with that of the vector-transduced control cells [17]. De Arcangelis et al. [18] introduced a $\alpha 1$ laminin expression vector into HT-29 human colonic cancer cells and injected the

cells into the nude mice (xenograft model). The induction of ectopic laminin $\alpha 1$ expression led to a significant increase in tumor growth and to an increase in recruitment of tumor and vascular cells into the tumors in comparison with that in xenograft models based on unmodified HT-29 cells. Disruption of laminin $\alpha 1$ expression in CaCo2 epithelial colorectal adenocarcinoma cells that are normally express the laminin chain blocks the tumor growth in the xenograft models of CRC [18]. The *in vivo* experiments suggest that the influence of laminin $\alpha 1$ chain on the CRC tumor progression is important and reminiscent of the normal gut development.

Laminins as prognostic markers of CRC

Early studies of laminin predictive and prognostic power used single laminin chains as biomarkers of the outcome in the patients. Thus, prognostic implications of laminin $\gamma 2$ expression have been thoroughly studied on several cohorts of CRC patients. One group has demonstrated positive $\gamma 2$ laminin cytoplasm staining in 96% of studied CRC tumors (89 out of 93) [10]. Univariate analysis has identified LN-332 expression as a statistically significant marker of the outcome of the disease. However, multivariate analysis has failed to confirm that expression of laminin $\gamma 2$ chain is an independent marker of CRC. A later study [11] utilized a cohort of 103 CRC patients and has confirmed by both uni- and multivariate analyses the predictive power of

laminin $\gamma 2$ chain expression. But, the method of quantification chosen by the authors does not allow reliable absolute quantification of the expression. Shinto et al. [12] quantified laminin $\gamma 2$ -positive cells in different areas of 120 individual CRC tumors and evaluated the area-specific prognostic significance of the expression. Only expression of laminin $\gamma 2$ chain at the invasive front of the tumor has been identified as an independent prognostic marker in uni- and multivariate analyses, while the expression in the center of the tumors has failed to correlate with the outcome of the disease. Huang et al. performed a meta-analysis of publically available datasets of microarray data of patients with CRC and found out that expression of $\gamma 2$ correlated with poor clinical outcomes in terms of overall survival, disease-specific survival, disease-free survival, and recurrence-free survival [17]. Since laminin $\gamma 2$ chain has been shown to enhance migration of cancer cells, the results are in concert with the probable molecular mechanism of $\gamma 2$ action.

Another component of LN-332, $\beta 3$ laminin chain, has been shown to be useful in predicting clinical outcomes of CRC in patients in the stage dependent manner [13]. While no significant difference in expression of $\beta 3$ laminin chain in patients with good and bad prognosis at Stage II of CRC was detected, among patients with Stage III high expression of $\beta 3$ correlated with poorer prognosis. Importantly, expression of the laminin chain has also a predictive power for Stage III CRC patients, because multivariate analysis has shown that $\beta 3$ -low patients benefited from adjuvant chemotherapy and $\beta 3$ -high patients did not.

Proteomic analysis of secretomes from HCT116 CRC line and its more metastatic derivative revealed that expression of $\beta 1$ laminin chain correlated with aggressiveness of the cells [19]. The authors also demonstrated using ELISA that expression of laminin $\beta 1$ chain was significantly higher in patients with CRC in comparison with that in healthy individuals. But the study lacks statistical power as samples from only 19 patients and 47 healthy individuals were analyzed and the conclusion warrants additional verification. If proven right, the method might be useful in the clinic for diagnostics of CRC.

We have applied a new approach to estimate cumulative predictive power of the entire laminin family (Galatenko et al., *in press*). The estimation was based on analysis of publically available datasets of microarray data of CRC patients using construction classifiers based on expression of laminin genes. Our data suggest that predictive power of the whole laminin family is higher than that of any individual chains, but it is achieved already with some pairs and triples of the genes. Analysis of the triplets and their

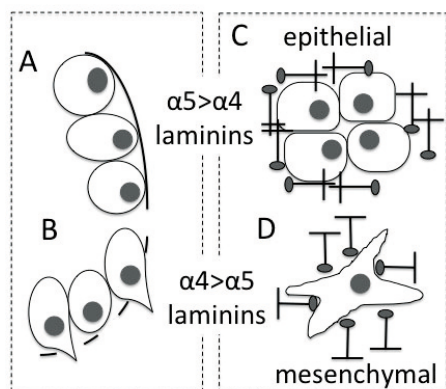


Figure 1. Two possible molecular mechanisms of laminin involvement in progression of CRC. (A. and B.) Basement membrane (BM) permeability hypothesis. A. Low ratio of $\alpha 4$ to $\alpha 5$ laminin chain expression levels leads to formation of hard-to-traverse BMs that might contain cancer cells inside the primary tumor. B. High ratio of $\alpha 4$ to $\alpha 5$ laminin chain expression levels leads to formation of easy-to-traverse BMs that might facilitate cancer cell escape from the primary tumor. (C. and D.) Epithelial-mesenchymal transition hypothesis. C. Low ratio of $\alpha 4$ to $\alpha 5$ laminin chain expression levels shifts plastic cancer cells to a more epithelial phenotype. LN-511/521 are represented as cross-shaped. D. High ratio of $\alpha 4$ to $\alpha 5$ laminin chain expression levels shifts plastic cancer cells to a more mesenchymal phenotype. LN-411/421 are represented as T-shaped.

weights in the classifiers has revealed that high ratio of laminin $\alpha 4$ to $\alpha 5$ expression levels correlates with poorer prognosis in CRC patients. Application of the gene signatures method allows for not only more accurately predict the outcomes of CRC in patients, but also hypothesize the molecular mechanism of laminin action in the progression of CRC.

Possible molecular mechanisms of laminin involvement in progression of CRC

One possible mechanism of molecular action might be associated with BMs produced by cancer cells themselves. It has been earlier shown that leukocytes have an increased ability to traverse $\alpha 4$ -rich BMs in comparison with $\alpha 5$ -rich BMs [20, 21]. Since molecular mechanisms of penetration through a BM are similar for leukocytes and cancer cells, laminin $\alpha 4$ -low/ $\alpha 5$ -high expressing tumors produce hard-to-traverse BMs. It is possible that $\alpha 5$ -rich BMs are impregnable for cancer cells thus the tumors restrict their own progression and dissemination (Fig. 1A). In case of laminin $\alpha 4$ -high/ $\alpha 5$ -low expression, cancer BMs are easy to traverse that is the first step of the tumor progression (Fig. 1B).

Earlier, it has been shown that increased level of LN-411 and decreased level of LN-511 are associated with epithelial to mesenchymal transition (EMT) [22]. Importantly, LN-411 reduces adhesion of the cancer cells to LN-511, suggesting that high $\alpha 4/\alpha 5$ laminin expression ratio will lead to complete replacement of $\alpha 5$ laminins by $\alpha 4$ -containing ones and will drive plastic

tumor cells to a more mesenchymal and aggressive phenotype (Fig. 1C and D).

Both possible mechanisms of laminin involvement in progression of CRC are just hypotheses and need experimental confirmation. The BM permeability hypothesis could be tested by quantification of circulating tumor cells in patients and xenograft models based on CRC lines with various $\alpha 4/\alpha 5$ laminin expression ratio. Also, analysis of xenograft models based on non aggressive CRC lines (such as RKO and SW-480) with ectopic overexpression of *LAMA4* gene, which encodes laminin $\alpha 4$ chain, might be instrumental for testing of the hypothesis. The EMT hypothesis can be tested by simple treatment of CRC cells with purified laminin isoforms LN-511/521 and LN-411/421 to detect expression of markers of EMT.

CONCLUSION

Colorectal cancer is a serious healthcare problem that warrants development of new prognostic and therapeutic approaches. Application of the gene signature method allows for not only more precise prognosis of CRC outcomes in patients, but also allows proposing possible molecular mechanisms of CRC progression and metastasis. Laminins are involved in progression of CRC in patients at different stages. Knowledge on the molecular mechanisms of laminin involvement in CRC might be useful for development of new therapeutic approaches.

References

- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. Lancet. 2010 Mar 20;375 (9719):1030–47. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)60353-4
- Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. Annu Rev Pathol. 2006;1:119–50. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100224
- Domogatskaya A, Rodin S, Tryggvason K. Functional diversity of laminins. Annu Rev Cell Dev Biol. 2012;28:523–53. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155750
- Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Feb 1;3 (2). pii: a004911. DOI: 10.1101/cshperspect.a004911
- Qin Y, Rodin S, Simonson OE, Hollande F. Laminins and cancer stem cells: Partners in crime? Semin Cancer Biol. 2017 Aug;45:3–12. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.07.004
- Patarroyo M, Tryggvason K, Virtanen I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. Semin Cancer Biol. 2002 Jun;12 (3):197–207. DOI: 10.1016/S1044-579X (02)00023-8
- Tran M, Rousselle P, Nokelainen P, Tallapragada S, Nguyen NT, Fincher EF, Marinkovich MP. Targeting a tumor-specific laminin domain critical for human carcinogenesis. Cancer Res. 2008 Apr 15;68 (8):2885–94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6160
- Teller IC, Auclair J, Herring E, Gauthier R, Ménard D, Beaulieu JF. Laminins in the developing and adult human small intestine: relation with the functional absorptive unit. Dev Dyn. 2007; 236 (70): 1980–90. DOI: 10.1002/dvdy.21186
- Marinkovich, M. P. Tumour microenvironment: laminin 332 in squamous-cell carcinoma. Nat Rev Cancer. 2007 May; 7 (5): 370–80. DOI: 10.1038/nrc2089
- Lenander C, Habermann JK, Ost A, Nilsson B, Schimmelpenninck H, Tryggvason K, Auer G. Laminin-5 gamma 2 chain expression correlates with unfavorable prognosis in colon carcinomas. Anal Cell Pathol. 2001; 22 (4): 201–9.
- Aoki S, Nakanishi Y, Akimoto S, Moriya Y, Yoshimura K, Kitajima M, et al. Prognostic significance of laminin-5 gamma2 chain expression in colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of 103 cases. Dis Colon Rectum. 2002 Nov;45 (11):1520–7. DOI: 10.1097/01.DCR.0000029593.41892.62
- Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Hashiguchi Y, Hase K, Tamai S, et al. Prognostic implication of laminin-5 gamma 2 chain expres-

sion in the invasive front of colorectal cancers, disclosed by area-specific four-point tissue microarrays. *Lab Invest.* 2005 Feb;85 (2):257–66. DOI: 10.1038/labinvest.3700199

13. Fukazawa S, Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Shikina A, Kajiwaraya Y, et al. Laminin beta3 expression as a prognostic factor and a predictive marker of chemoresistance in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jun;45 (6):533–40. DOI: 10.1093/jjco/hyv037

14. Hewitt RE, Powe DG, Morrell K, Balley E, Leach IH, Ellis IO, Turner DR. Laminin and collagen IV subunit distribution in normal and neoplastic tissues of colorectum and breast. *Br J Cancer.* 1997; 75 (2): 221–9.

15. Pouliot N, Connolly LM, Moritz RL, Simpson RJ, Burgess AW. Colon cancer cells adhesion and spreading on autocrine laminin-10 is mediated by multiple integrin receptors and modulated by EGF receptor stimulation. *Exp Cell Res.* 2000 Dec 15;261 (2):360–71. DOI: 10.1006/excr.2000.5065

16. Pouliot N, Nice EC, Burgess AW. Laminin-10 mediates basal and EGF-stimulated motility of human colon carcinoma cells via alpha (3)beta (1) and alpha (6)beta (4) integrins. *Exp Cell Res.* 2001 May 15; 266 (1): 1–10. DOI: 10.1006/excr.2001.5197

17. Huang D, Du C, Ji D, Xi J, Gu J. Overexpression of LAMC2 predicts poor prognosis in colorectal cancer patients and promotes cancer cell proliferation, migration, and invasion. *Tumour Biol.* 2017 Jun;39 (6):1010428317705849. DOI: 10.1177/1010428317705849

18. De Arcangelis A, Lefebvre O, Méchine-Neuville A, Arnold C, Klein A, Rémy L, et al. Overexpression of laminin alpha1 chain in colonic cancer cells induces an increase in tumor growth. *Int J Cancer.* 2001 Oct 1;94 (1):44–53. DOI: 10.1002/ijc.1444

19. Lin Q, Lim HS, Lin HL, Tan HT, Lim TK, Cheong WK, et al. Analysis of colorectal cancer glyco-secretome identifies laminin beta-1 (LAMB1) as a potential serological biomarker for colorectal cancer. *Proteomics.* 2015 Nov;15 (22):3905–20. DOI: 10.1002/pmic.201500236

20. Sixt M, Engelhardt B, Pausch F, Hallmann R, Wendler O, Sorokin LM. Endothelial cell laminin isoforms, laminins 8 and 10, play decisive roles in T cell recruitment across the blood-brain barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Cell Biol.* 2001 May 28;153 (5):933–46.

21. Kenne E, Soehnlein O, Genové G, Rotzius P, Eriksson EE, Lindbom L. Immune cell recruitment to inflammatory loci is impaired in mice deficient in basement membrane protein laminin alpha4. *J Leukoc Biol.* 2010 Sep;88 (3):523–8. DOI: 10.1189/jlb.0110043

22. Takkunen M, Ainola M, Vainionpää N, Grenman R, Patarroyo M, García de Herreros A, et al. Epithelial-mesenchymal transition downregulates laminin alpha5 chain and upregulates laminin alpha4 chain in oral squamous carcinoma cells. *Histochem Cell Biol.* 2008 Sep;130 (3):509–25. DOI: 10.1007/s00418-008-0443-6

Information about authors:

Sergey Rodin, PhD, senior researcher, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, senior researcher at SRC Bioclinicum. E-mail: sergey.rodin@ki.se

Diana V. Maltseva, PhD, Deputy Director for Science, SRC Bioclinicum. E-mail: d.maltseva@bioclinicum.com

Информация об авторах:

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., с.н.с. отделения изучения белков внеклеточного матрикса факультета медицинской биохимии и биофизики Каролинского института, в.н.с. ООО НТЦ «БиоКлиникум». E-mail: sergey.rodin@ki.se

Мальцева Диана Васильевна, к.х.н., заместитель генерального директора по науке ООО НТЦ «БиоКлиникум». E-mail: d.maltseva@bioclinicum.com

РАДИЙ-223. МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Костин^{1,2}, А.Г.Мурадян^{2,3}, А.О.Толкачев³, С.В.Попов¹

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4
2. Медицинский институт ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
3. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Больные с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (РПЖ) представляют собой сложную группу больных для лечения. На момент постановки диагноза 85% больных имеют локализованный опухолевый процесс, однако у 40% больных наблюдается его генерализация. Наиболее частой локализацией метастазирования РПЖ являются кости скелета, поражения которых достигают 90% случаев.

При этом рост заболеваемости РПЖ диктует необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения данной группы больных. В настоящее время зарегистрировано шесть эффективных методов лечения метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (МКРРПЖ): воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат, энзалутамид); химиотерапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел); иммунотерапия (Сипулеуцел-Т (в РФ не зарегистрирован)), радионуклидная терапия радия-223 хлоридом (Ксофиг®). ²²³Ra является тропным к костной ткани альфа-излучателем, который, благодаря высокой линейной передаче энергии и короткой дистанции прохождения, обеспечивает увеличенный локализованный противоопухолевый эффект в силу более высокой доставки энергии. В статье представлен литературный обзор, освещающий механизмы развития кастрационной рефрактерности, характеристику и эффективность радия-223 в лечении больных МКРРПЖ.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, РПЖ, кастрационно-рефрактерный, МКРРПЖ, радий-223, Ксофиг®, гормонорезистентность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 79-88. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9

Для корреспонденции

Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Информация о финансировании. При поддержке АО БАЙЕР. Спонсоры и третьи лица не принимали участие в обработке и анализе данных и написании настоящей статьи.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

RADIUM-223. PLACE IN THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-REFRACTORY PROSTATE CANCER

A.A.Kostin^{1,2}, A.G.Muradyan^{2,3}, A.O.Tolkachev³, S.V.Popov¹

1. National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia
2. Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya, Moscow 117198, Russia
3. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Patients with castration-refractory prostate cancer (PC) are a complicated group of patients for treatment. At the time of diagnosis, 85% of patients have a localized tumor process, however, in 40% of patients, generalization of the tumor process is observed. The most common localization of prostate cancer metastasis is the skeletal bone, which affects up to 90% of cases.

At the same time, taking into account the increase in the morbidity of prostate cancer pathology, it dictates the need to search for new, more effective methods of treatment for this group of patients. Currently, there are six effective methods of treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): effects on androgenic stimulation (abiraterone acetate, enzalutamide); chemotherapy with drugs from the taxane group (docetaxel, cabazitaxel); immunotherapy (Sipuleucel-T), radionuclide therapy with Radium-223 chloride (Ksofigo®). ²²³Ra is a tropic to bone tissue alpha emitter, which, due to its high linear energy transfer and short transmission distance, provides an enhanced localized antitumor effect due to higher energy delivery. The article presents a literature review highlighting the mechanisms of development of castration refractoriness, the characteristic and efficacy of Radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-refractory prostate cancer.

Keywords:

prostate cancer, PC, castration-refractory, mCRPC, radium-223, Ksofigo, hormoneresistence

For citation

Kostin A.A., Muradyan A.G., Tolkachev A.O., Popov S.V. Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 79-88. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9

For correspondence

Avetik G. Muradyan, clinical post-graduate student of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, oncologist of polyclinic, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Information about funding. Supported by BAYER, JSC. Sponsors and third parties did not participate in data analysis and writing of the present paper.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 18.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) неуклонно растет в течение последних нескольких десятилетий, занимая второе место в структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации, и составляет 14,0%, уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легкого (17,6%). При этом в 2016 г. выявлено 38 371 новых случаев РПЖ и 12 523 случая смерти. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 69,6 лет, однако отмечается тенденция к уменьшению этого показателя и прирост заболеваемости РПЖ на 117% [1]. По данным ВОЗ, в 2012 г. в мире выявлено 1 094 916 случаев РПЖ и зарегистрировано 307 481 случаев смерти [2].

Несмотря на то что большинство случаев РПЖ диагностируется на локализованных и местнораспространенных стадиях, некоторые пациенты все же имеют диссеминированный характер опухоли на момент постановки диагноза, или наблюдается прогрессирование заболевания после первичного лечения опухоли. На момент постановки диагноза 85% больных имеют локализованную опухоль, однако у 40% больных в дальнейшем наблюдается генерализация опухолевого процесса [3]. Наиболее частой локализацией метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) являются кости скелета, которые поражаются до 90% случаев при мРПЖ, далее — легкие (45,7%), печень (25,0%), плевра (21,0%), надпочечники (12,8%) и другие органы [4]. Поражение костей скелета может сопровождаться болями, развитием патологических переломов, компрессией спинного мозга и нарушениями функции костного мозга.

Интенсивное развитие фармакологии привело к разработке новых препаратов для лечения мРПЖ в дополнение к андрогенной депривации. Алгоритм лечения предполагает последовательное назначение разных групп препаратов для улучшения выживаемости, снижения осложнений заболевания и обеспечения оптимального качества жизни.

Дихлорид радия-223 представляет собой радиофармацевтический препарат, образующий связь с минералом костной ткани, действие которого обусловлено эмиссией α -частиц и избирательным воздействием на костную ткань.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

До сих пор не существует четких критериев определения кастрационно-рефрактерного РПЖ. Однако The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) в 2007 г. предложил следующие:

- кастрационный уровень тестостерона в сыворотке (<50 нг/дл, или $<1,7$ нмоль/л);

- прогрессирование костных или висцеральных метастазов: появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при скинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST.

Также можно рассматривать следующие критерии вдобавок к предыдущим:

- 3 последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) с интервалом не менее недели, приводящих к увеличению минимального значения ПСА на 50%, достигнутого в результате гормональной терапии, при уровне ПСА >2 нг/мл;
- отмена антиандрогенов как минимум за 4 нед (исключение эффекта отмены антиандрогена) [5].

Возможности терапии кастрационно-рефрактерного мРПЖ

Стандартные подходы для первичного лечения больных мРПЖ включают гормональную терапию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аналоги РнРГ) или комбинацию аналогов РнРГ и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада).

После прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии мРПЖ рекомендуется продолжение терапии аналогами РнРГ (аЛГРГ — аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона), так как их отмена может привести к повышению уровня андрогенов в крови и последующему росту опухоли. По данным С. D. Taylor, продолжение андрогенной депривации приводит к небольшому увеличению выживаемости данной категории больных (с 2 до 6 мес) [6].

Помимо радионуклидной терапии хлоридом Ra-223, в настоящее время имеется несколько подходов для терапии КРПЖ, которые также показали свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы:

- воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат (15,8 мес против 11,2 мес, $p < 0,0001$ после предшествующей химиотерапии доцетакселом и 34,7 мес против 30,3 мес, $p = 0,0033$ без ранее проводимой химиотерапии); энзалутамид (32,4 мес против 30,2 мес, $p < 0,001$) [7–9];
- химиотерапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел (18,9 мес против 16,4 мес, $p = 0,009$), кабазитаксел (15,1 мес против 12,7 мес, $p = 0,0001$) [10–12];
- иммунотерапия (Сипулеуцел-Т (25,8 мес против 21,7 ме, $p = 0,03$) [13];
- другие эндокринные подходы, которые применялись ранее и применяются в настоящее время в отдельных случаях.

В целом эти терапевтические подходы не сравни-

вали друг с другом в крупных рандомизированных исследованиях, и правильная последовательность выбора методов требует учета таких факторов, как степень распространенности опухолевого процесса, органы поражения; также немаловажными факторами являются способ и частота введения препарата, побочные эффекты, соматический статус пациента, стоимость препаратов, их страховое обеспечение и предпочтения пациентов.

Механизм образования костных метастазов

Первым этапом в процессе метастазирования является эпителиально-мезенхимальный переход, представляющий собой появление способности опухолевой клетки к подвижности и инвазии, который индуцируют генетические изменения и опухолевая среда, в частности, внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, а также Wnt/ β -катенин, Notch, Ras, интегрин-связанная киназа (ILK) и интегрин. После эпителиально-мезенхимального

перехода опухолевая клетка проходит многоступенчатый процесс, заключающийся в миграции из первичного очага в системный кровоток, циркуляции с последующим связыванием, имплантацией в костную ткань для дальнейшей пролиферации. Процесс метастазирования в костную ткань до конца не изучен, однако выявлены факторы адгезии, присутствующие на поверхностях эндотелиальных клеток костной ткани и метастатических клетках РПЖ. Основным триггерным фактором является интегрин Alpha-v beta-3 (Integrin $\alpha\beta 3$), экспрессия которого усиливается фактором стромальных клеток-1 (SDF-1); активным участником данного процесса является также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). После проникновения опухолевых клеток РПЖ в костную ткань происходит дальнейшая стимуляция факторами роста, присутствующими в неклеточной фракции костного мозга, что еще больше усиливает взаимодействие опухолевых клеток и костной ткани [14].

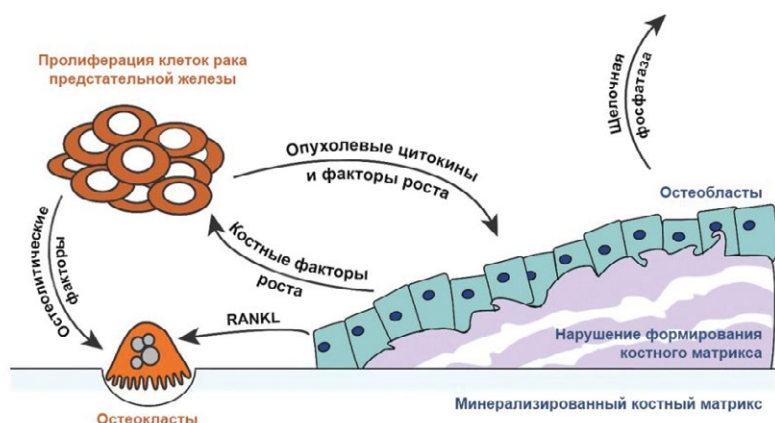


Рис. 1. Механизм взаимодействия костной ткани и клеток рака предстательной железы [18].

Fig. 1. The mechanism of interaction between bone tissue and prostate cancer cells [18].

Таблица 1. Радиоактивный распад ^{223}Ra с характеристиками ядерной реакции [19].

Table 1. Radioactive decay of ^{223}Ra with the characteristics of nuclear reactions [19].

Испускаемая энергия (MeV nt ⁻¹)						
Нуклид	Период полураспада	Вид распада	Альфа	Электрон	Фотон	Сумма
^{223}Ra	11,4 дней	Альфа	5,7702	0,0781	0,1413	5,9895
^{219}Rn	3,96 с	Альфа	6,8801	0,0068	0,0586	6,9456
^{215}Po	$1,781 \times 10^{-3}$ с	Альфа	7,5261	<E-04	0,0002	7,5263
^{211}Pb	36,1 мин	Бета	—	0,4543	0,0644	0,5187
^{211}Bi	2,14 мин	Альфа/Бета	6,6757	0,0100	0,0473	6,7330
^{207}Tl (0,997)	4,77 мин	Бета	—	0,4952	0,0024	0,4975
^{211}Po (0,003)	0,516 с	Альфа	7,5860	0,0002	0,0082	7,5944
^{207}Pb	Стабильная					

Морфологический анализ метастатических очагов выявил большую концентрацию остеобластов, что обычно не наблюдается при вторичном поражении костей из других первичных очагов, содержащих в основном остеокласты. Активность остеобластов приводит к повышению сывороточных уровней маркеров остеобластов, таких как щелочная фосфатаза и С-концевой пропептид проколлагена I типа (С-КПП-I) [15]. Другими факторами, способствующими прогрессированию заболевания, являются матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9) и урокиназный активатор плазминогена (УАП), стимулирующие клетки РПЖ [16]. Продукция лиганд-рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) остеобластами приводит к уменьшению активности остеокластов, что способствует инвазии опухолевых клеток в костную ткань [17].

Такое сложное взаимодействие между опухолевыми клетками и костной тканью приводит к образованию порочного круга, приводящего к диссеминации опухолевого процесса (рис. 1).

Характеристики и механизм действия радия-223

^{223}Ra — радиоактивный изотоп, который через цепочку из шести короткоживущих дочерних радионуклидов распадается до стабильного изотопа свинца (^{207}Pb) с выделением альфа- (95,3%; диапазон энергии 5,0–7,5 МэВ), бета- (3,6%; среднее значение энергии 0,445 МэВ и 0,492 МэВ) и гамма-частиц (1,1%; диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ) (табл. 1) [19].

Радий-223 производится путем элюирования актиния-227, образующегося, в свою очередь, при нейтронном облучении природного радия-226. Период полураспада составляет 11,4 дня, что дает достаточно широкие временные интервалы для транспортировки препарата. α -Частицы из первых трех нуклидов в цепочке распада испускаются почти мгновенно, что обеспечивает облучение вблизи места распада с минимальным повреждением соседних структур, учитывая малую глубину проникновения, в отличие от радионуклидов, испускающих бета-излучение (табл. 2, рис. 2) [20].

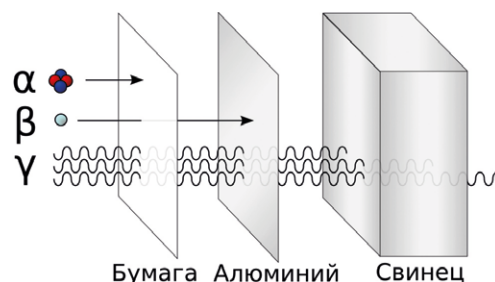


Рис. 2. Глубина проникновения различных видов ионизирующего излучения [21].

Fig. 2. The depth of penetration of different types of ionizing radiation [21].

После внутривенного введения радия-223 образует соединение с основной минеральной составляющей костей — гидроксипатитом, имитируя кальций, что обеспечивает таргетный эффект препарата на костные ткани, в частности на метастатические очаги. Действие препарата основано на разрыве двухцепочечной молекулы ДНК и обусловленном им цитотоксическом эффекте (рис. 3).

Результаты исследования радия-223

Учитывая хорошие показатели безопасности и эффективности радия-223 по данным I (доза 46–250 кБк/кг переносилась без выраженной гематологической токсичности) и II (отсутствие выраженных побочных эффектов и положительная динамика в терапии боли при симптоматических метастазах) фаз клинических исследований, в 2008 г. инициирована III фаза клинических испытаний [20, 22–25].

В рандомизированном международном исследовании III фазы ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) сравнивались эффективность и безопасность радия-223 против плацебо у больных с мКРРПЖ.

В исследование включен 921 пациент с мКРРПЖ, вторичным поражением костей скелета (более 2 очагов), наличием химиотерапии (ХТ) доцетаксолом в анамнезе (единственным доступным агентом во время исследования, который показал увеличение общей выживаемости у больных с мКРРПЖ),

Таблица 2. Сравнительная таблица радия-223 и других бета-излучателей
Table 2. Comparative table of Radium-223 and other beta emitters

Радионуклид	Время полураспада, дни	Выделяемое излучение	Выделяемая энергия, МэВ	Глубина проникновения, мм
Радий-223	11,4	Альфа	28,2	<0,1
Стронций-89	50,5	Бета	0,58	5,5
Самарий-153	1,9	Бета, гамма	0,22	2,5

наличием противопоказаний к ХТ или в случае отказа от нее. Пациенты рандомизированы на 2 группы в соотношении 2: 1. Из 921 больного 526 (57%) ранее получали лечение доцетакселом (352 в группе радия-223 и 174 в группе плацебо), тогда как 395 (43%, 262 в группе радия-223 и 133 в группе плацебо) не получали его.

Анализ результатов показал достоверное улучшение выживаемости у больных, получающих радий-223, по сравнению с группой плацебо, на 3,6 мес (14,9 мес против 11,3 мес, HR = 0,7 [95% ДИ 0,58–0,83], $p < 0,001$) (рис. 4). Кроме этого, отмечено увеличение медианы времени до первого костного осложнения (15,6 мес против 9,8 мес, HR =

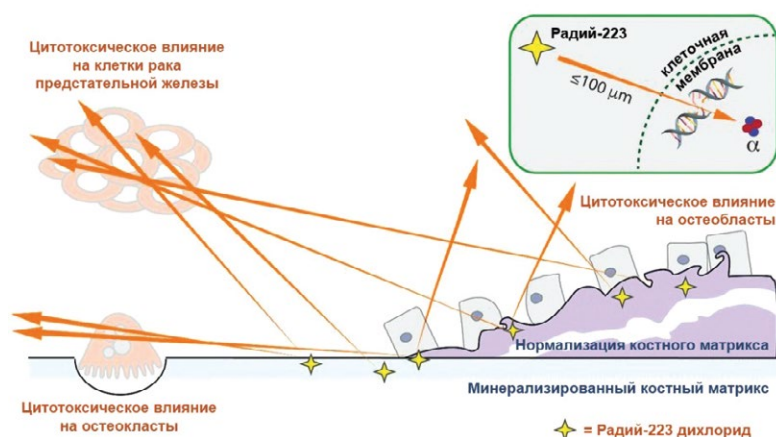


Рис. 3. Механизм цитотоксического эффекта на костные метастазы ^{223}Ra [18].

Fig. 3. The mechanism of cytotoxic effect on bone metastases ^{223}Ra [18].

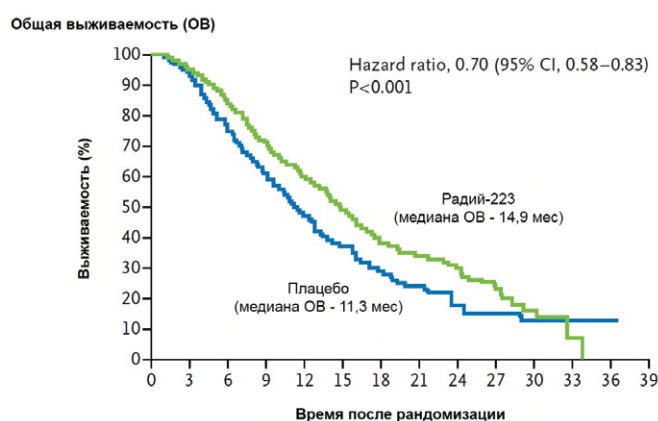


Рис. 4. Кривые общей выживаемости больных в группе радия-223 и в группе плацебо по методу Каплана–Майера [26].

Fig. 4. Curves of overall survival of patients in the group of Radium-223 and placebo according to the method of Kaplan-Meier [26].

Таблица 3. Основные вторичные конечные точки в исследовании ALSYMPCA [26].
Table 3. Main secondary endpoints in the ALSYMPCA study [26].

Вторичные конечные точки	Радий-223 (n = 614)	Плацебо (n = 307)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
Медиана времени до первого костного осложнения, мес	15,6	9,8	0,66 (0,52–0,83)	<0,001
Медиана времени до повышения общей ЩФ, мес	7,4	3,8	0,17 (0,13–0,22)	<0,001
Медиана времени до повышения ПСА, мес	3,6	3,4	0,64 (0,54–0,77)	<0,001
Ответ общей ЩФ (≥30% снижение), n/общий n (%)	233/497 (47)	7/211 (3)	–	<0,001
Нормализация общей ЩФ, n/общий n (%)	109/321 (34)	2/140 (1)	–	<0,001

0,66 [95% ДИ 0,52–0,83], $p < 0,001$), также остальные конечные вторичные точки доказали несомненное преимущество ^{223}Ra у данных больных (табл. 3).

Препарат доказал свою безопасность в виде меньшего количества побочных эффектов в группе радия-223, по сравнению с группой плацебо (558 из 600 пациентов (93%) против 290 из 301 пациента (96%)), побочных эффектов 3-й или 4-й степени (339 пациентов (56%) против 188 пациентов (62%)), прекращения лечения (99 пациентов (16%) против 62 пациентов (21%)).

По данным оценки качества жизни больных РПЖ с помощью модульного опросника FACT-P в исследуемой группе наблюдалось улучшение качества жизни в виде увеличения баллов ≥ 10 по шкале от 0 до 156 (25% против 16%, $p = 0,02$).

Основной недостаток данного исследования — то, что в него не включали пациентов, которые получали вторую линию гормональной терапии мКРРПЖ (абиратерона ацетат, энзалутамид), что подтолкнуло на организацию исследования IIIb фазы, в которую в период с 22 июля 2012 г. по 19 декабря 2013 г. включено 839 пациентов, из них 696 больных получили одно или несколько введений радия-223. При этом 418 (60%) ранее получили доцетаксел, 277 (40%) — абиратерона ацетат, 56 (8%) — энзалутамид; 59 (8%) — бисфосфонаты, в том числе 54 получавших золедроновую кислоту и 30 (4%) получавших деносумаб.

Все шесть запланированных инъекций были выполнены 403 (58%) из 696 пациентов, прекращение или задержка очередного введения отмечены у 72 (10%) больных; основной причиной которых были побочные эффекты разных степеней, наблюдаемые у 75% больных. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были анемия у 12%, тромбоцитопения — у 3%, боли в костях — у 4%, боли в спине и компрессия спинного мозга — у 3%.

Медиана времени наблюдения составила 7,5 мес (IQR 5–11). Медиана общей выживаемости — 16 мес (95% ДИ 13 — недоступен). Анализ общей выживаемости показал, что данный показатель больше в группе больных, получавших радий-223 совместно с абиратероном, энзалутамидом или двумя препаратами, чем в группе монотерапии радием-223, особенно у больных, ранее не получавших вторую линию гормональной терапии.

Средние общие показатели выживаемости от начала ХТ составили 16,0 и 15,8 мес после радия-223 и плацебо соответственно.

В исследовании [27] 206 пациентов (142 в группе радия-223, 64 в группе плацебо) после окончания исследования ALSYMPCA получили последующую ХТ — доцетаксел (70% — радий-223, 72% — плацебо) и митоксантрон (16% — радий-223, 20% — плацебо). Продолжительность ХТ была сходной между группами. У пациентов с радием-223 и плацебо, получивших ХТ, медиана гематологических значений (уровень гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов) оставалась стабильной в течение 18 мес после начала ХТ, независимо от предшествующего лечения доцетакселем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, радий-223 в настоящее время представляет собой единственный источник альфа-излучения с доказанной выгодой в общей выживаемости (14,9 против 11,3 мес) у больных мКРРПЖ с поражением костей скелета и является перспективным препаратом для лечения данной когорты пациентов.

Тропность препарата к костной ткани, узкая точка приложения и ее природа позволяют обеспечивать высокую эффективность терапии благодаря малому диапазону альфа-частиц (< 100 мкм) и высокой выделяемой энергии (28,2 МэВ), что сводит к минимуму миелосупрессию и имеет ограниченный эффект на окружающие ткани.

В отличие от препаратов второй линии гормональной терапии мКРРПЖ и цитостатических лекарственных средств из группы таксанов, радий-223 обладает преимуществом у больных с выраженными сопутствующими заболеваниями в связи с относительно малой токсичностью.

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования радия-223 для определения четких показаний и более действенных комбинаций, но уже с уверенностью можно сказать, что ^{223}Ra является препаратом выбора у больных с симптоматическими костными метастазами мКРРПЖ и отсутствием вторичных висцеральных очагов.

Также ^{223}Ra потенциально является весьма интересным в плане лечения опухолей других локализаций с поражением костей скелета.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с. Доступ-

но по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources,

methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136 (5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.

3. Gupta N, Devgan A, Bansal I, Olsavsky TD, Li S, Abdelbaki A, Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30 (4):424–426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595381/>

4. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31 (5):578–83.

5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26 (7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487

6. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11 (11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167

7. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371 (18):1755–6. DOI: 10.1056/NEJMc1410239.

8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13 (10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70379-0

9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16 (2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14)71205-7

10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008

11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376 (9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)61389-X

12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351 (15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720

13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363 (5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.

14. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010 Mar 15;116 (6):1406–18. DOI: 10.1002/cncr.24896

15. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan;5 (1):21–8. DOI: 10.1038/nrc1528

16. Festuccia C, Giunciuglio D, Guerra F, Villanova I, Angelucci A, Manduca P, et al. Osteoblasts modulate secretion of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human prostate cancer cells promoting migration and matrigel invasion. *Oncol Res*. 1999;11 (1):17–31.

17. Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate*. 2008 Jan 1;68 (1):92–104. DOI: 10.1002/pros.20678

18. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, Konkol YM, Morko JP, Peng Z, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23 (15):4335–4346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955

19. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O'Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, et al. Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014 Apr;106 (4):494–504. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37.

20. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the -Emitter ²²³Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12 (20 Pt 2):6250s-6257s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841

21. File: Alfa beta gamma radiation penetration-RUS.svg — Wikimedia Commons [Internet]. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfa_beta_gamma_radiation_penetration-RUS.svg (accessed 18.09.2017).

22. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First Clinical Experience with -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 15;11 (12):4451–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244

23. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8 (7):587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70147-X

24. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48 (5):678–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023

25. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur*

Urol. 2013 Feb;63 (2):189–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.008
 26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369 (3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre, 2018, 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf (In Russian).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136 (5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Gupta N, Devgan A, Bansal I, Olsavsky TD, Li S, Abdelbaki A, Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30 (4):424–426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595381/>
4. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31 (5):578–83.
5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26 (7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487
6. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11 (11):2167–72. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167
7. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371 (18):1755–6. DOI: 10.1056/NEJMc1410239.
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13 (10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70379-0
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16 (2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14)71205-7
10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus predni-

27. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Pentreiciu O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76 (10):905–16. DOI: 10.1002/pros.23180

- sone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26 (2):242–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4008
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376 (9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)61389-X
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351 (15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363 (5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
14. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010 Mar 15;116 (6):1406–18. DOI: 10.1002/cncr.24896
15. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan;5 (1):21–8. DOI: 10.1038/nrc1528
16. Festuccia C, Giunciuglio D, Guerra F, Villanova I, Angelucci A, Manduca P, et al. Osteoblasts modulate secretion of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human prostate cancer cells promoting migration and matrigel invasion. *Oncol Res*. 1999;11 (1):17–31.
17. Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, Zhang J, Keller ET, Dougall WC. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate*. 2008 Jan 1;68 (1):92–104. DOI: 10.1002/pros.20678
18. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, Konkola YM, Morko JP, Peng Z, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23 (15):4335–4346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955
19. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O'Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, et al. Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys*. 2014 Apr;106 (4):494–504. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37.
20. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the

-Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? Clin Cancer Res. 2006 Oct 15;12 (20 Pt 2):6250s-6257s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841

21. File: Alfa beta gamma radiation penetration-RUS.svg — Wikimedia Commons [Internet]. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfa_beta_gamma_radiation_penetration-RUS.svg (accessed 18.09.2017).

22. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First Clinical Experience with -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. Clin Cancer Res. 2005 Jun 15;11 (12):4451-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244

23. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol. 2007 Jul;8 (7):587-94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70147-X

24. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II

study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer. 2012 Mar;48 (5):678-86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023

25. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2013 Feb;63 (2):189-97. DOI: 10.1016/j.euro.2012.09.008

26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369 (3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

27. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Pentreiciu O, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. Prostate. 2016 Jul;76 (10):905-16. DOI: 10.1002/pros.23180

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Мурадян Аветик Гагикович, клинический аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», врач-онколог поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Толкачев Александр Олегович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: alex06@mail.ru

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: servit77@yandex.ru

Information about authors:

Andrey A. Kostin, MD., Professor, Head of Department of Urology, Oncology and Radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia; First Deputy General Director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Avetik G. Muradyan, clinical post-graduate student of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, врач-онколог поликлиники P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation . E-mail: mdmuradyan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

Aleksandr O. Tolkachev, junior researcher, Department of Oncurology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: alex06@mail.ru

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: servit77@yandex.ru



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ВНУТРЕННИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

А.М.Меджидова, А.Э.Эседова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

Резюме

Проблема бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом является одной из основных среди встречающихся причин указанной проблемы бесплодия. В обзоре представлены современные литературные данные последних лет, в которых эндометриоз рассматривается как одна из основных причин бесплодия. Несмотря на существующие методы диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, на сегодняшний день нет единого алгоритма ведения такой категории больных. Необходимость определения тактики обследования является важным компонентом в эффективности лечения. При выработке плана ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, следует учитывать возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие боли и стадию заболевания. Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, включает хирургические методы, гормональное лечение и использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По мнению ряда авторов, развитие аденомиоза происходит во время менструации на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным миометрием. «Переходная зона» JZ — это область во внутреннем слое миометрия, получившая множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, субэндометриальный миометрий. Эта зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм. Многие исследователи считают ключевым патогенетическим звеном аденомиоза механическое повреждение переходной зоны. Основным методом скрининга и золотым стандартом первичной инструментальной диагностики в гинекологии остается трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Также может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ), преимуществами которой по сравнению с УЗИ являются возможность получения изображения в любой плоскости и отсутствие «невидимых» зон, высокая разрешающая способность. Систематический обзор и мета-анализ данных, полученных с помощью трансвагинального УЗИ и МРТ у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом, показали сходный высокий уровень точности постановки диагноза, однако важным преимуществом МРТ была стандартизация изображений. Однако не всегда при выявленных с помощью МРТ отклонениях переходной зоны матки в последующем диагностируется гистологически подтвержденный аденомиоз. Назрела существенная необходимость в выработке единой терминологии и классификации нарушений переходной зоны миометрия, а также систематизации представлений об инструментальных критериях диагностики аденомиоза.

Ключевые слова:

эндометриоз, бесплодие, лечение бесплодия, диагностика эндометриоза, диеногест, магнитно-резонансная томография, «переходная зона» JZ, ВРТ, ЭКО

Оформление ссылки для цитирования статьи

Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 89-98. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-10

Для корреспонденции

Меджидова Айшат Меджидовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Адрес: 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. E-mail: asholya2012@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4977-1183>

Информация о финансировании. Работа проведена при поддержке ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

TOPICAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH INTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

A.M.Medzhidova, A.E.Esedova

Dagestan State Medical University, 1 Lenina Sq., Makhachkala, Respublika Dagestan 367000, Russia

Abstract

The problem of infertility in women with internal genital endometriosis is one of the main reasons among the reasons for this infertility problem. The review presents modern literature data of recent years, in which endometriosis is considered as one of the main causes of infertility. Despite the existing methods of diagnosis and treatment of infertility associated with endometriosis, today there is no single algorithm for conducting such a category of patients. The need to define survey tactics is an important component in the effectiveness of treatment. When developing a plan for managing patients with infertility associated with endometriosis, the age of the woman, duration of infertility, the presence of pain and the stage of the disease should be taken into account. Treatment of infertility associated with endometriosis includes surgical methods, hormone treatment and the use of ART.

According to some authors, the development of adenomyosis occurs during menstruation against the backdrop of regeneration, healing and re-epithelialization of the uterine mucosa. At this point, the introduction of endometrial cells into the "weakened" transition zone, which has structural and functional differences compared to the rest of the myometrium, can occur. The JZ "transition zone" is the region in the inner layer of the myometrium, which has received many definitions: an intermediate zone, an archimetry, an internal myometrium, a subendometrial myometrium. This zone is a basal layer of myometrium and consists of longitudinally placed smooth muscle fibers, usually its thickness in women of reproductive age does not exceed 2–8 mm. Many researchers consider mechanical damage to the transition zone as the key pathogenetic link in adenomyosis. The main method of screening and the "gold standard" of primary instrumental diagnostics in gynecology remains transvaginal ultrasound examination of pelvic organs. Magnetic resonance imaging can also be used, the advantage of which in comparison with ultrasound is the possibility of obtaining an image in any plane and the absence of "invisible" zones, has a high resolution. A systematic review and meta-analysis of data obtained with transvaginal ultrasound and MRI in women with histologically confirmed adenomyosis showed a similarly high level of accuracy of diagnosis, but an important advantage of MRI was the standardization of images. However, not always with the deviations of the transitional zone of the uterus revealed with the help of MRI, histologically confirmed adenomyosis is subsequently diagnosed. There is a significant need to develop a common terminology and classification of violations of the transition zone of the myometrium, as well as systematization of ideas about instrumental criteria for diagnosis of adenomyosis.

Keywords:

endometriosis, infertility, infertility treatment, endometriosis diagnosis, dienogest, magnetic resonance imaging, "transition zone" JZ, ART, IVF

For citation

Medzhidova A.M., Esedova A.E. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 89-98. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-10

For correspondence

Aishat M. Medzhidova, post-graduate student of obstetrics and gynecology department of pediatric, dental and medical-prophylactic faculties, Dagestan State Medical University

Address: 1 Lenina Sq., Makhachkala, Respublika Dagestan 367000, Russia. E-mail: asholya2012@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4977-1183>

Information about funding. The work was carried out with the support of Dagestan State Medical University.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 12.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

Бесплодие в браке — одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем. По результатам эпидемиологических исследований, частота бесплодия в браке колеблется от 8 до 29%. По оценкам специалистов, в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США — 8–15%, в Канаде — около 17%. В России доля бесплодных браков колеблется от 8 до 21% и в настоящее время данные цифры не имеют тенденции к снижению [1–3]. При этом более 55% случаев бесплодия обусловлены нарушениями репродуктивной функции [4, 5].

Одной из основных причин развития бесплодия является наружный генитальный эндометриоз. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55% [1, 3]. И наоборот, от 30 до 50% женщин репродуктивного периода с эндометриозом страдают бесплодием, при выяснении причины бесплодия эндометриоз выявляется в 50–70% случаев.

До сих пор в вопросе возникновения бесплодия при эндометриозе все еще нет единого мнения. Теорий огромное множество, и все они имеют право на существование. В литературе приведен углубленный анализ многочисленных патогенетических механизмов бесплодия при эндометриозе [6]. Сопутствующее бесплодие при эндометриозе может быть связано со следующими множественными расстройствами:

- анатомические нарушения органов малого таза вследствие развития спаечного процесса;

- изменения качественных характеристик перитонеальной жидкости: повышение концентрации макрофагов и их продуктов, протеаз, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, оказывающих отрицательное влияние на качество ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и функциональную активность маточных труб;

- нарушение сократительной способности матки, особенно при сочетании эндометриоза с аденомиозом;

- биохимические и иммунологические нарушения в эндометрии, приводящие к нарушениям имплантации (снижение экспрессии в эндометрии молекул клеточной адгезии α - и β -интегринов, уровня ферментов, вовлеченных в синтез эндометриальных лиганд белков, покрывающих трофобласт на поверхности бластоцист). Эндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется повышенной продукцией эстрадиола, простагландина E2, а также обладает резистентностью к прогестерону [7].

Некоторые авторы считают, что наиболее вероятными причинами бесплодия при эндометриозе являются нарушение рецептивности эндометрия и патология стволовых клеток [8].

Эндометрий в течение менструального цикла подвергается циклическим изменениям: происходят его рост, десквамация и регенерация. Основная его роль заключается в поддержке имплантации эмбриона и успешной реализации репродуктивной функции. Большую часть менструального цикла эндометрий невосприимчив к эмбриону, однако он приобретает особые рецептивные свойства в ограниченном пространственном и временном промежутке лютеиновой фазы цикла, известном как окно имплантации [9–11].

Ключевым моментом у женщин с эндометриозом является активация факторов стероидогенеза, которая в конечном итоге способствует локальной продукции эстрадиола, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия. Локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону [12, 13].

Другие признаки дисфункции эутопического эндометрия, которые приводят к изменениям рецептивности эндометрия в период «окна имплантации», включают усиление ангиогенеза и повышение плотности демиелинизированных сенсорных нервных волокон в функциональном слое эндометрия [14]. В настоящее время продолжается изучение изменений эутопического эндометрия, которые могут иметь прогностическое значение в отношении успешности лечения бесплодия при эндометриозе.

Эндометриоз традиционно подразделяют на генитальный и экстрагенитальный, а генитальный, в свою очередь, — на внутренний (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления). «Внутренний эндометриоз» в последние годы все чаще рассматривается как совершенно особое заболевание и обозначается термином «аденомиоз» [3, 15, 16].

Аденомиоз представляет собой одну из наиболее острых проблем современной гинекологии, занимая третье место после воспалительных процессов и миомы матки [17, 18]. Характеризуется многогранностью клинической картины и тяжестью. Больных может беспокоить стойкое нарушение менструальной и репродуктивной функций, а также это контингент женщин с тазовыми болями [19]. Причем характер выраженности клинических проявлений внутреннего эндометриоза определяется степенью поражения подлежащих слоев матки [19, 20]. Углубленные комплексные исследования показали, что клиническая активность аденомиоза обусловлена особенностями и интенсивностью процессов пролиферации и апоптоза, инвазии, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста. Форма

клинической активности является, по сути, реализацией генетически детерминированной программы роста и развития эктопического эндометрия, определяемой степенью нарушения экспрессии генов, вовлеченных в генез заболевания [21, 22].

По данным многих авторов, развитие аденомиоза происходит во время менструации на фоне процессов регенерации, заживления и резпитализации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным (внешним) миометрием [23]. Этот процесс облегчается при наличии дисфункциональной гиперперистальтики матки и/или дискоординированных сокращений переходной зоны, что может способствовать также ретроградной менструации и служить общим патогенетическим звеном для развития аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Доказано, что перистальтика матки, прежде всего, зависит от гормонального влияния (эстрогенов и прогестерона), и эта активность, вероятно, может играть определенную роль в транспорте спермы, так же как в процессах имплантации плодного яйца [24].

«Переходная зона» JZ — это область во внутреннем слое миометрия, получившая множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, субэндометриальный миометрий [25]. Эта зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [25].

G. Kunz и соавт. [26] установили значительную корреляцию между повышением толщины переходной зоны по данным МРТ и перитонеальной формой наружного генитального эндометриоза. Полагают, что гиперплазия переходной зоны предшествует развитию аденомиоза и эндометриоза. По-видимому, утолщение структуры переходной зоны миометрия может быть следствием беспорядочной пролиферации миоцитов и/или изменения ангиогенеза спиральных артериол.

Многие исследователи считают ключевым патогенетическим звеном аденомиоза механическое повреждение переходной зоны. F. Parazzini и соавт. [27] показали, что заболевание чаще встречается у женщин, имевших аборт и роды путем кесарева сечения. Большинство экспертов согласны с тем, что травматизация переходной зоны в результате родов или биопсии эндометрия может быть ключевым патогенетическим фактором развития аденомиоза [28]. Но существует мнение, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличи-

вает риск данной патологии [25].

Однако остается неясным, почему гиперплазия переходной зоны миометрия происходит у некоторых женщин в молодом возрасте без каких-либо оперативных вмешательств и каким образом нарушения ангиогенеза спиральных артериол предрасполагают к развитию аденомиоза.

В проспективном исследовании A. Maubon и соавт. обнаружили, что повышение толщины переходной зоны миометрия достоверно коррелирует с результатами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): частота неудач имплантации независимо от возраста женщин составляла 95,8% у пациенток со средней толщиной переходной зоны >7 мм (максимальная толщина отдельных участков достигала >10 мм) по сравнению с 37,5% в группах пациенток с другими причинами бесплодия (трубный или мужской фактор, нарушение овуляции и др.) [29]. Авторы систематического обзора и мета-анализа пришли к заключению, что аденомиоз снижает на 28% вероятность наступления клинической беременности после ЭКО/ИКСИ по сравнению с женщинами без аденомиоза, а также повышает риск ранних потерь беременности [30].

Другая важная особенность: толщина JZ миометрия физиологически повышается с возрастом (5 до 8 мм). Любое снижение активности яичников, а именно наступление менопаузы, прием комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) уменьшает толщину JZ [24, 26].

Тщательный анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить диагноз, для его подтверждения требуются дополнительные методы исследования.

Основным методом скрининга и золотым стандартом первичной инструментальной диагностики в гинекологии остается трансвагинальное УЗИ органов малого таза. Средняя точность ультразвуковой диагностики аденомиоза составляет 88,7%, чувствительность — 91,5%, а специфичность — 86% [31].

При подозрении на аденомиоз УЗИ органов малого таза необходимо проводить во вторую фазу менструального цикла, предпочтительнее за несколько дней до начала менструации [3]. Особое внимание необходимо обращать на состояние базального слоя эндометрия. Есть определенные ультразвуковые критерии постановки диагноза аденомиоза, различных его форм и степеней выраженности.

Применение трехмерного трансвагинального УЗИ расширило возможности объективной оценки состояния промежуточной зоны [32]. По данным литературы, для двухмерного и трехмерного трансвагинального УЗИ диагностическая точность составляет

83 и 89%, чувствительность — 75 и 91%, специфичность — 90 и 88%, положительная прогностическая ценность — 86 и 85%, отрицательное прогностическое значение — 82 и 92% соответственно [33].

В целом использование указанных критериев позволяет установить аденомиоз I степени распространенности в 88,5% случаев, при II степени — в 90%, при III степени — в 96,2%, при очаговой форме — в 89,5% и при узловой — в 93,3% [3].

Однако, по мнению многих авторов, УЗИ не несет в себе диагностической ценности при наружном эндометриозе и в определенном проценте случаев с его помощью невозможно диагностировать инфилтративные формы эндометриоза [34].

Также может быть использована МРТ, преимуществом которой, по сравнению с УЗИ, является возможность получения изображения в любой плоскости и отсутствие «невидимых» зон, высокая разрешающая способность. Чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики аденомиоза составляет не менее 95%.

Систематический обзор и мета-анализ данных, полученных с помощью трансвагинального УЗИ и МРТ у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом, показали сходный высокий уровень точности постановки диагноза, однако важным преимуществом МРТ была стандартизация изображений [35]. МРТ позволила выявить область во внутреннем слое миометрия (переходная зона) с отчетливой плотностью сигнала. При МРТ хорошо визуализируются все слои стенки матки, в том числе и переходная зона между эндометрием и миометрием [24, 36]. В настоящее время зарубежные исследователи придают большое значение исследованию толщины и внешнего вида переходной зоны для диагностики аденомиоза. По данным разных авторов, неоднородность и утолщение переходной зоны более 5–8 мм позволяют с высокой точностью диагностировать аденомиоз [37]. Основными диагностическими МРТ-критериями аденомиоза являются: 1. очаговое или диффузное расширение сигнала низкой интенсивности от переходной зоны, превышающей 12 мм; 2. утолщение миометрия неправильной формы с наличием сигнала низкой интенсивности, хотя существует множество других признаков [25, 38].

Однако не всегда при выявленных с помощью МРТ отклонениях переходной зоны матки в последующем диагностируется гистологически подтвержденный аденомиоз [39]. Некоторые исследователи полагают, что следует признать существование «подэндометриально-миометриальной зоны» в качестве новой нозологической единицы, отличной от аденомиоза, нарушение которой связано с бесплодием и осложнениями беременности.

Назрела существенная необходимость в выработке единой терминологии и классификации нарушений переходной зоны миометрия, а также систематизации представлений об инструментальных критериях диагностики аденомиоза [40].

На сегодняшний день УЗИ органов малого таза и МРТ являются взаимодополняющими высокоинформативными методами диагностики при аденомиозе [19]. Но, несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, продолжают появляться новые методы, направленные на улучшение диагностики аденомиоза, так как существует точка зрения, что на сегодняшний день имеет место как гипер-, так и гиподиагностика данной патологии, определяющая ошибочную тактику ведения и необоснованное назначение гормональных препаратов [41, 42].

Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом — купирование характерных симптомов (боль, обильное менструальное кровотечение, анемия). Большинство пациенток с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии многие женщины решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия). Однако, поскольку в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, у многих женщин могут потребоваться органосохраняющие методы лечения.

При выработке плана ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, следует учитывать возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие боли и стадию зачатия (ASRM, 2012) [3].

Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, включает хирургические методы, гормональное лечение и ВРТ.

Некоторые авторы считают, что оперативное вмешательство следует рассматривать патогенетически обоснованным у женщин с клинко-инструментальными признаками диффузного аденомиоза II–III–IV степени распространения, узловой формы, а также при сочетании аденомиоза с другой патологией эндо- и миометрия. У женщин при наличии аденомиоза III–IV степени распространения показана гистерэктомия. Однако при наличии узловой формы аденомиоза и настойчивом желании пациентки сохранить репродуктивную функцию возможно выполнение реконструктивно-пластической операции — миометрэктомии. После проведения реконструктивно-пластических операций показано восстановительное лечение с включением агНРГ и применение физиотерапевтических средств [19].

Хирургическое лечение повышает частоту наступления беременности. Кроме того, в ходе прове-

дения лапароскопии в зависимости от интраоперационной ситуации можно предсказать вероятность наступления беременности у пациенток с эндометриозом после хирургического лечения, использовать выжидательную тактику у пациенток с хорошим прогнозом или сразу переходить к процедурам ВРТ в случае неблагоприятного прогноза [3].

Показаниями для ВРТ сразу после оперативного лечения являются: сочетание наружного генитального эндометриоза с трубно-перитонеальным фактором; субфертильная сперма мужа; возраст женщины более 35 лет; безуспешность других методов лечения.

Некоторые авторы считают, что при бесплодии, связанном только с аденомиозом, больным необходимо изначально рекомендовать ЭКО, поскольку при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется бесперспективным [3, 43].

Хотя ЭКО может быть менее эффективным при эндометриозе, чем в случае других причин бесплодия, следует иметь в виду, что его использование улучшает успех по сравнению с выжидательной тактикой [44].

Также хирургическое лечение показано с целью купирования боли или ликвидации анатомических нарушений органов малого таза, однако для молодых пациенток с малыми/умеренными формами заболевания, не имеющих никаких других симптомов, кроме бесплодия, характерен хороший прогноз. В таких случаях наблюдение в течение 3–12 мес — обоснованный выбор, после чего может быть назначена контролируемая стимуляция овуляции [3].

На сегодняшний день нет никаких доказательств в поддержку использования одной только контролируемой стимуляции овуляции и недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать один препарат по сравнению с другими [43, 44].

Внутриматочная инсеминация наряду с контролируемой стимуляцией овуляции эффективна для улучшения фертильности при минимальной и легкой стадии эндометриоза, но роль внутриматочной инсеминации без стимуляции овуляции не определена [43].

Поскольку не существует консенсуса относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза, в тех случаях, когда женщина хочет сохранить матку, ей следует предложить один из следующих методов лечения: КОК, даназол, агНРГ, гестринон, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) или органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза либо комбинацию нескольких методов лечения.

При лечении оперативно подтвержденного эндометриоза легкодоступные варианты терапии,

которая хорошо переносится и не является дорогостоящей, а именно, НПВС, другие анальгетики, КОК и прогестины должны рассматриваться в качестве эмпирической терапии первой линии [3, 43].

Известно, что использование агНРГ в течение 3–6 мес перед процедурой ВРТ повышает вероятность наступления клинической беременности в 4 раза (уровень доказательности рекомендаций В) [45].

В 2002 г. I. Imaoka и соавт. исследовали возможную роль агНРГ для лечения диффузного аденомиоза в течение 6 мес и выявили значительное уменьшение толщины переходной зоны миометрия [46]. Важно, что лечебный эффект сохранялся еще 6 нед после последней инъекции препарата.

Гормональная терапия (КОК, прогестагены, агНРГ или даназол) для подавления функции яичников не должна назначаться с целью улучшения фертильности у пациенток с эндометриозом и бесплодием (уровень доказательности рекомендаций А) [47].

Однако существует и другая точка зрения. Конечно, все гормональные препараты блокируют овуляцию в течение всего времени их применения, поэтому представляется нецелесообразным использовать их у планирующих беременность женщин. Однако гормональная терапия широко используется для контроля боли и профилактики прогрессирования и рецидивов эндометриоза, что позволяет женщине сохранить фертильность и после ее отмены успешно забеременеть при условии правильного выбора сроков терапии и нужного препарата [3, 48].

Кроме того, известно, что КОК являются эффективным медикаментозным лечением, способным минимизировать рецидив эндометриомы после хирургического удаления кисты [19].

Прогестагены, в частности диеногест — высоко-селективный прогестаген, не имеет андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у большинства других прогестагенов, его отличает также выраженное антиэстрогенное действие на эндометрий [49]. Поскольку неоангиогенез — одно из ключевых звеньев патогенеза развития аденомиоза, особую важность приобретают данные об антиангиогенном влиянии препарата [50, 51].

Таким образом, учитывая широкую распространенность внутреннего эндометриоза в развитии бесплодия у женщин, отсутствие единого мнения в отношении тактики ведения данной категории пациенток, есть необходимость более углубленного изучения вопроса, выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток в сочетании с внутренним генитальным эндометриозом.

Список литературы:

- Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузьмичев Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. М., 2005, 592 с.
- Исамухамедова М. А., Шамсиева Л. Э. Возможности ультразвукового мониторинга и определение гормонального профиля в диагностике женского бесплодия эндокринного характера. Медицинская визуализация. 2013; 1: 70–79.
- Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под редакцией Л. В. Адамян. М., 2013, 86 с.
- Коробков Д. М. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин репродуктивного возраста и его клинко-факторный анализ. Бюллетень науки и практики. 2016; 12 (13): 186–189. DOI: 10.5281/zenodo.205194
- Гаспаров А. С. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. Проблемы репродукции. 2009; 5: 43.
- Шуляк И. Ю. Фолликулогенез при различных формах эндометриоза. Автореф. ... к. м. н. М., 2009, 24 с.
- Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrao MS. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2011 Jul-Aug; 18 (4): 419–27. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.03.009
- Коган Е. А., Акопова Е. О., Унанян А. Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. Пространство и время. 2017; 1 (27): 251–259.
- Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартанян Э. В. Оценка вероятности успеха имплантации при экстракорпоральном оплодотворении. Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2016; 7 (124): 34–38.
- Altmäe S, Esteban FJ, Stavreus-Evers A, Simón C, Giudice L, Lessey BA, et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20 (1):12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
- Uysal S, Özbay EP, Ekinci T, Aksüt H, Karasu S, Işık AZ, Soyulu F. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Sep 1;13 (3):169–71. DOI: 10.5152/jtgga.2012.22
- Адамян Л. В., Сухих Г. Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 2007, с. 5–19.
- Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.-Медицина, Ленинградское отделение, 1990.
- Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in functional layer of the endometrium in women with endometriosis. Hum Reprod. 2006 Mar;21 (3):782–7. DOI: 10.1093/humrep/dei368
- Адамян Л. В., Гаспарян С. А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Ставрополь: СГМА, 2002, 228 с.
- Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Под ред. Л. В. Адамян. М., 2015, 92 с.
- Адамян Л. В., Андреева Е. Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 6: 66–77.
- Баскаков В. П. и соавт. Эндометриозная болезнь. СПб., 2002, 460 с.
- Гаврилова Т. Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации. Автореф. ... д. м. н. М., 2007, 44 с.
- Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Гаврилова Т. Ю., Адамян Л. В. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза. Проблемы репродукции. 2006; 12 (3): 47–52.
- Унанян А. Л., Сидорова И. С., Коган Е. А., Демура Т. А., Демура С. А. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. Акушерство и гинекология. 2013; 4: 10–13.
- Унанян А. Л., Аракелов С. Э., Гуриев Т. Д. Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения. Доктор.Ру. Гинекология. 2015; 11 (112): 29–32.
- Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct;4 (5):496–502.
- Оразов М. Р. Возможности метода магнитно-резонансной томографии в диагностике аденомиоза с тазовым болевым синдромом. Московский хирургический журнал. 2014; 4 (38): 25–28.
- Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н., Шанина Т. Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 62–68.
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod. 2005 Aug;20 (8):2309–16. DOI: 10.1093/humrep/dei021
- Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Apr;143 (2):103–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010
- Зотова О. А., Артымук Н. В. Аденомиоз: Клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. Consilium Medicum. Гинекология. 2013; 15 (6): 31–34.
- Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Jun;36 (3):611–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x
- Vercellini P, Consonni D, Drudi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro Fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014 May;29 (5):964–77. DOI: 10.1093/humrep/deu041.
- Озерская И. А. Эхография в гинекологии. М.: Видар, 2013, 564 с.
- Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34 (1):1–11. DOI: 10.1002/uog.6432.

33. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37 (4):471–9. DOI: 10.1002/uog.8900.
34. Малышкина Д. А., Нагорный С. Н., Герасимов А. М. Эффективность дооперационной диагностики распространенных форм эндометриоза. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. 2016, с. 145–147.
35. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;89 (11):1374–84. DOI: 10.3109/00016349.2010.512061
36. Ярмолинская М. И., Русина Е. И., Хачатурян А. Р., Флорова М. С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (5): 4–21. DOI: 10.17816/JOWD6554–21
37. Sofic A, Husic-Selimovic A, Carovac A, Jahic E, Smailbegovic V, Kupusovic J. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis. *Acta Inform Med.* 2016 Apr;24 (2):103–6. DOI: 10.5455/aim.2016.24.103–106
38. Tamai K, Koyama K, Umeoka S, Saga T, Fujii S, Togashi K. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20 (4):583–602. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.009
39. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and «endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease» are two different entities. *Reprod Biomed Online.* 2008 Aug;17 (2):281–91.
40. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G, Zannoni L, Caprara G, Seracchioli R. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jul;46 (1):126–7. DOI: 10.1002/uog.14750
41. Радзинский В. Е., Сорокина А. В., Зиганшин Р. Х., Арапиди Г. П. Аденомиоз — болезнь загадок и предположений. Перспективы постгеномных исследований. Доктор.Ру. Общая эндокринология. 2011; 9–2 (68): 27–30.

References

1. Kulakov VI, Leonov BV, Kuz'michev LN. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya [Treatment of female and male infertility]. Moscow, 2005, 592 p. (In Russian).
2. Isamukhamedova MA, Shamsieva LE. Possibilities of Ultrasonic Monitoring and Definition of the Hormonal Profile in Diagnostics of Female Infertility of Endocrine Character. *Medical Visualization.* 2013; 1: 70–79. (In Russian).
3. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations for managing patients]. Ed by Adamyan LV. Moscow, 2013, 86 p. (In Russian).
4. Korobkov Denis. Tuboperitoneal infertility in women of reproductive age and his clinic-factor analysis. *Bulletin of Science and*

42. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics.* 2002 Nov;1 (11):845–67.
43. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013 Jun;28 (6):1552–68. DOI: 10.1093/humrep/det050
44. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Jul;98 (1):30–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.024
45. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1): CD004635. DOI: 10.1002/14651858.CD004635.pub2
46. Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K, Takahashi K, Li H, Cuomo F, Simon J, Arnold LL. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Mar;15 (3):285–90. DOI: 10.1002/jmri.10060
47. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (3): CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2
48. Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю. Положительное влияние вагинальной гормональной системы на контроль менструального цикла. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9 (5): 75–77.
49. Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric.* 2013 Aug;16 Suppl 1:69–78. DOI: 10.3109/13697137.2013.802556
50. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012 Nov-Dec;18 (6):682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026
51. Доброхотова Ю. Э., Гришин И. И., Ибрагимова Д. М., Нуруллин Р. Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2014; 3: 33–35.

- Practice. 2016; 12 (13): 186–189. DOI: 10.5281/zenodo.205194 (In Russian).
5. Gasparov AS. Trubno-peritoneal'noe besplodie u zhenshchin. *Problemy reproduksii* (Russian Journal of Human Reproduction). 2009; 5: 43. (In Russian).
6. Shulyak IYu. Follikulogenez pri razlichnykh formakh endometrioza [Folliculogenesis in various forms of endometriosis]. Diss. Moscow, 2009, 24 p. (In Russian).
7. Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrao MS. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Jul-Aug; 18 (4): 419–27. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.03.009
8. Kogan EA, Akopova EO, Unanyan AL. Infertility in Endometrio-

- sis: A Brief Sketch of Modern Concepts. Space and Time. 2017; 1 (27): 251–259. (In Russian).
9. Devyatova EA, Tsaturova KA, Vartanyan EV. Assessing Chances of Successful Implantation in In-Vitro-Fertilization. Doctor.Ru. 2016; 7 (124): 34–38. (In Russian).
 10. Altmäe S, Esteban FJ, Stavreus-Evers A, Simón C, Giudice L, Lessey BA, et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20 (1):12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
 11. Uysal S, Özbay EP, Ekinci T, Aksüt H, Karasu S, Işık AZ, Soyulu F. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Sep 1;13 (3):169–71. DOI: 10.5152/jtgga.2012.22
 12. Adamyan LV, Sukhikh GT. Sostoyanie i perspektivy reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya Rossii. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy [Status and prospects of reproductive health in Russia. Modern technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases]. Moscow: «Meditsina» Publ., 2007, pp. 5–19. (In Russian).
 13. Baskakov VP. Klinika i lechenie endometrioza [Clinic and treatment of endometriosis]. L.-Meditsina, 1990. (In Russian).
 14. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in functional layer of the endometrium in women with endometriosis. Hum Reprod. 2006 Mar;21 (3):782–7. DOI: 10.1093/humrep/dei368
 15. Adamyan L. V., Gasparyan S. A. Genital'nyi endometrioz. Sovremennyy vzglyad na problem [Genital endometriosis]. Stavropol', 2002, 228 p. (In Russian).
 16. Sochetannyye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya) [Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia)]. Ed by Adamyan LV. Moscow, 2015, 92 p. (In Russian).
 17. Adamian LV, Andreeva EN. The role of hormone modulating therapy in the treatment of genital endometriosis. Problemy reproduktivnoy (Russian Journal of Human Reproduction). 2011; 6: 66–77. (In Russian).
 18. Baskakov VP, et al. Endometrioidnaya bolezny' [Endometriosis disease]. St.Petersburg, 2002, 460 p. (In Russian).
 19. Gavrilova TYu. Adenomioz: patogenez, diagnostika, lechenie, metody reabilitatsii [Adenomyosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation methods]. Diss. Moscow, 2007, 44 p. (In Russian).
 20. Burlev VA, Il'yasova NA, Gavrilova TYu, Adamyan LV. Dopolnitel'nye kriterii otsenki stadii rasprostraneniya adenomioza. Problemy reproduktivnoy (Russian Journal of Human Reproduction). 2006; 12 (3): 47–52. (In Russian).
 21. Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Demura TA, Demura SA. Active and inactive adenomyosis: problems in the pathogenesis and pathogenetic therapy. Obstetrics and Gynecology. 2013; 4: 10–13. (In Russian).
 22. Unanyan AL, Arakelov SE, Guriyev TD. Complicated Relationship Between Adenomyosis and Combined Hormonal Contraception. Doctor.Ru. 2015; 11 (112): 29–32. (In Russian).
 23. Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct;4 (5):496–502.
 24. Orazov MR. Possibilities of the method of magnetic-resonance tomography in diagnostics of adenomyosis with pelvic pain syndrome. Moscow Surgical Journal. 2014; 4 (38): 25–28. (In Russian).
 25. Tapilskaya NI, Gaydukov SN, Shanina TB. Adenomyosis as a Separate Phenotype of Endometrial Dysfunction. Effective Pharmacotherapy. 2015; 5: 62–68. (In Russian).
 26. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod. 2005 Aug;20 (8):2309–16. DOI: 10.1093/humrep/dei021
 27. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Apr;143 (2):103–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
 28. Zotova OA, Artymuk NV. Adenomyosis: clinic, risk factors and problems of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2013; 15 (6): 31–34. (In Russian).
 29. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Jun;36 (3):611–8. DOI: 10.1111/j.1447–0756.2010.01189.x
 30. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro Fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014 May;29 (5):964–77. DOI: 10.1093/humrep/deu041.
 31. Ozerskaya IA. Ekhografiya v ginekologii [Echography in gynecology]. Moscow: «Vidar» Publ., 2013, 564 p.
 32. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34 (1):1–11. DOI: 10.1002/uog.6432.
 33. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Apr;37 (4):471–9. DOI: 10.1002/uog.8900.
 34. Malyskina DA, Nagornyi SN, Gerasimov AM. Effektivnost' dooperatsionnoi diagnostiki rasprostranennykh form endometrioza. Mediko-biologicheskie, klinicheskie i sotsial'nye voprosy zdorov'ya i patologii cheloveka [Efficiency of preoperative diagnosis of common forms of endometriosis. Medico-biological, clinical and social issues of human health and pathology]. 2016, pp. 145–147. (In Russian).
 35. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Nov;89 (11):1374–84. DOI: 10.3109/00016349.2010.512061

36. Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachatryan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2016; 65 (5): 4–21. DOI: 10.17816/JOWD6554–21 (In Russian).
37. Sofic A, Husic-Selimovic A, Carovac A, Jahic E, Smailbegovic V, Kupusovic J. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis. *Acta Inform Med*. 2016 Apr;24 (2):103–6. DOI: 10.5455/aim.2016.24.103–106
38. Tamai K, Koyama K, Umeoka S, Saga T, Fujii S, Togashi K. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20 (4):583–602. DOI: 10.1016/j.bpo-bgyn.2006.01.009
39. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and «endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease» are two different entities. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug;17 (2):281–91.
40. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G, Zannoni L, Caprara G, Seracchioli R. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jul;46 (1):126–7. DOI: 10.1002/uog.14750
41. Radzinsky VE, Sorokina AV, Ziganshin RKh, Arapidi GP. Adenomyosis: Disease of Mysteries and Suppositions. *Perspectives of Postgenomic Researches*. Doctor.Ru. 2011; 9–2 (68): 27–30. (In Russian).
42. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics*. 2002 Nov;1 (11):845–67.
43. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28 (6):1552–68. DOI: 10.1093/humrep/det050
44. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98 (1):30–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.024
45. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD004635. DOI: 10.1002/14651858.CD004635.pub2
46. Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K, Takahashi K, Li H, Cuomo F, Simon J, Arnold LL. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Mar;15 (3):285–90. DOI: 10.1002/jmri.10060
47. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2
48. Dobrokhotova YuE, Il'ina IYu. A positive effect of the vaginal hormonal system on control of the menstrual cycle. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2010; 9 (5): 75–77. (In Russian).
49. Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric*. 2013 Aug;16 Suppl 1:69–78. DOI: 10.3109/13697137.2013.802556
50. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenetic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012 Nov-Dec;18 (6):682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026
51. Dobrokhotova IuÉ, Grishin IG, Ibragimova DM, Nurullin RF. The experience of Visanne use in patients with endometriosis. *Problemy reproduktiv (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2014; 3: 33–35. (In Russian).

Информация об авторах:

Меджидова Айшат Меджидовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4977-1183>

Эседова Асият Эседовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Information about authors:

Aishat M. Medzhidova, post-graduate student of obstetrics and gynecology department of pediatric, dental and medical-prophylactic faculties, Dagestan State Medical University. Address: 1 Lenina Sq., Makhachkala, Respublika Dagestan 367000, Russia. E-mail: asholya2012@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4977-1183>

Asiyat E. Esedova, MD, professor, head of obstetrics and gynecology department of pediatric, dental and medical-prophylactic faculties, Dagestan State Medical University

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕИШЕМИЧЕСКОГО (АРТЕРИАЛЬНОГО) ПРИАПИЗМА

С.К.Яровой^{1,2}, Р.А.Хромов², О.В.Джалилов¹

1. НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

В статье проанализированы сведения о распространенности, этиологии, особенностях дифференциальной диагностики, а также показания и методика оперативного лечения неишемического (артериального) приапизма. Литературные данные дополнены результатами собственных наблюдений.

Заболевание отличают редкость и существенные различия в лечебной тактике по сравнению с ишемическим (венозным) приапизмом. Артериальный приапизм встречается примерно в 50 раз реже венозного и в большинстве случаев является вторичным по отношению к травме полового члена, промежности или врожденным аномалиям сосудов полового члена. Первичный, то есть неясной этиологии, артериальный приапизм описан как казуистическая редкость.

Лабораторно подтвержденный артериальный приапизм — ситуация плановая, не требующая немедленных мер по купированию патологической эрекции. В то время как исход венозного приапизма напрямую зависит от длительности заболевания и успешности экстренной урологической помощи.

Основным методом дифференциальной диагностики гемодинамических форм приапизма служит газометрия крови, полученной при пункции кавернозных тел. Отсутствие гипоксии является патогномоничным симптомом артериального приапизма и служит обоснованием для проведения ангиографии, задача которой — топическая диагностика сосудистых нарушений.

Выявленные патологические сосудистые соустья подвергают суперселективной эмболизации. Эффективность методики в части купирования патологической эрекции приближается к 100%.

Хирургическая тактика не зависит от этиологии артериального приапизма: посттравматический и «нетравматический» варианты заболевания подразумевают абсолютно одинаковый подход.

Выжидательная тактика в отношении артериального приапизма является предметом научной дискуссии. Несмотря на возможность самостоятельного прекращения патологической эрекции при артериальном приапизме, ввиду риска развития формирования кавернозного фиброза выжидательная тактика целесообразна лишь у детей при не вызывающей сомнения посттравматической этиологии заболевания. Срок наблюдения не должен превышать 3–4 нед.

Прогноз артериального приапизма существенно лучше, чем венозного. Артериальный приапизм, а также эндоваскулярные методики его лечения не сопровождаются риском острого кавернита. Эректильная функция при условии своевременности вмешательства сохраняется практически у всех пациентов.

Ключевые слова:

артериальный приапизм, травма полового члена, промежности, селективная эмболизация артерий полового члена

Оформление ссылки для цитирования статьи

Яровой С.К., Хромов Р.А., Джалилов О.В. Современные подходы к диагностике и лечению неишемического (артериального) приапизма. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 99-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-11

Для корреспонденции

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 105425, Россия, Москва, 3-я Парковая, д. 51. E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONISCHEMIC (ARTERIAL) PRIAPISM

S.K.Yarovoi^{1,2}, R.A.Khromov², O.V.Dzhalilov¹

1. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 51 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia
2. D. Pletnyov City clinical hospital, Department of health of Moscow, 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Abstract

The article analyzes information on prevalence, etiology, peculiarities of differential diagnosis, as well as indications and methods of surgical treatment of non-ischemic (arterial) priapism. The literature data are supplemented by the results of our own observations.

The disease is characterized by a rarity and significant differences in therapeutic tactics in comparison with ischemic (venous) priapism. Arterial priapism occurs about 50 times less often than venous and in most cases is secondary to trauma of the penis, perineum or congenital abnormalities of the vessels of the penis. Primary, that is, unclear etiology, arterial priapism is described as a casuistic rarity.

Laboratory-confirmed arterial priapism is a planned situation, not requiring immediate measures to stop the pathological erection, while the outcome of venous priapism directly depends on the duration of the disease and the success of emergency urological care.

The main method of differential diagnosis of hemodynamic forms of priapism is the gasometry of blood obtained by puncture of cavernous bodies. The absence of hypoxia is a pathognomonic symptom of arterial priapism and serves as a rationale for angiography, the task of which is the topical diagnosis of vascular disorders.

The revealed pathological vascular joints undergo superselective embolization. The effectiveness of the technique in terms of stopping the pathological erection is close to 100%.

Surgical tactics do not depend on the etiology of arterial priapism: posttraumatic and "non-traumatic" variants of the disease imply an absolutely identical approach.

Expectant tactics regarding arterial priapism are the subject of scientific discussion. Despite the possibility of an independent cessation of pathological erection with arterial priapism, due to the risk of developing cavernous fibrosis, expectant management is appropriate only in children with undisputed posttraumatic etiology of the disease. The observation period should not exceed 3–4 weeks.

The prognosis of arterial priapism is much better than venous. Arterial priapism, as well as endovascular methods of its treatment are not accompanied by the risk of acute cavernitis. Erectile function, provided the timeliness of the intervention is preserved in virtually all patients.

Keywords:

arterial priapism, trauma of the penis, perineum, selective embolization of the arteries of the penis

For citation

Yarovoi S.K., Khromov R.A., Dzhalilov O.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of nonischemic (arterial) priapism. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 99-109. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-11

For correspondence

Sergey K. Yarovoy, MD, leading researcher, clinical pharmacologist, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, D. Pletnyov City Clinical Hospital Department of health of Moscow Address: 51 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia. E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 22.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

В литературе имеется несколько определений приапизма, существенно не различающихся между собой. Приведем определение, наиболее полное, на наш взгляд, отражающее сущность заболевания. «Приапизм — частичная или полная эрекция, длящаяся более 4 ч, сохраняющаяся после прекращения сексуальной стимуляции/оргазма или не связанная с ними» [1, 2]. Естественное течение заболевания в случае неоказания лечебной помощи неизбежно приводит к тромбозу, а впоследствии и к фиброзу кавернозных тел, что сопровождается стойкой утратой эректильной функции [3, 4].

Долгое время имелись только консолидированные рекомендации по диагностике и лечению приапизма, подготовленные Американской урологической ассоциацией [1]. В 2015 г. вышли рекомендации Европейской урологической ассоциации по диагностике и лечению приапизма. Отечественных рекомендаций по лечению приапизма на данный момент нет. В недавно вышедшей монографии «Вопросы urgentной андрологии» основное внимание уделено выбору лечебной тактики при венозном приапизме и его осложнениях. Артериальный приапизм упомянут лишь вскользь как осложнение травмы полового члена [5].

Классификация приапизма

В современной урологии имеется несколько вариантов классификации приапизма.

В клинической практике традиционно используется **гемодинамическая классификация**, которая наиболее четко отражает патофизиологические особенности различных форм заболевания, что имеет принципиальное значение для определения тактики лечения. Выделяют две основные гемодинамические формы: венозный (ишемический) приапизм (синонимы: low-flow, ischemic, stasis, veno-occlusiv) и артериальный (неишемический) приапизм (синонимы high-flow, non-ischemic, arterial).

Ишемический приапизм характеризуется отсутствием кровотока в пещеристых телах полового члена, это состояние, требующее неотложной помощи, поскольку способно быстро приводить к необратимому фиброзу пещеристых тел с утратой эректильной функции.

Неишемический (артериальный) приапизм связан с нерегулируемым притоком крови к пещеристым телам. В основе патогенеза артериального приапизма лежит превышение артериального притока к половому члену на фоне нормального венозного оттока, в связи с чем в кавернозной ткани циркулирует артериальная кровь и длительное время (иногда до нескольких лет) не развиваются ишемические процессы. Как правило, возникновение артериального приапизма обусловлено трав-

мой полового члена или промежности, приведшей к формированию патологической фистулы в кавернозном теле. Неишемический приапизм не считается состоянием, требующим экстренной помощи.

Важна и **этиологическая классификация**, подразделяющая приапизм на первичный (идиопатический) и вторичный. Первичным считается приапизм, когда отсутствуют какие-либо сопутствующие заболевания или интоксикации, способные вызвать патологическую эрекцию, и причину установить не удастся. Вторичным приапизмом называется обратная ситуация, когда имеют место заболевание или травма, способная вызвать данное состояние.

Артериальный приапизм практически всегда вторичен по отношению к травме полового члена [6]. Среди особенностей этиологии этого состояния стоит отметить так называемую «травму всадника» — падение промежностью на тупой твердый предмет. При этом возможно повреждение ножек полового члена, в том числе и сосудов с формированием посттравматической артериовенозной фистулы, которая и приводит приапизму.

Возможен ятрогенный артериальный приапизм. Этиологическим фактором может выступить травма, нанесенная в ходе выполнения оперативного вмешательства, в частности внутренней уретротомии [7].

Кроме того, описаны казуистически редкие случаи первичного артериального приапизма, имевшие место у пожилых мужчин [8]. В преклонном возрасте маловероятна клиническая манифестация врожденной сосудистой аномалии, травм не отмечалось, а ангиографическое исследование выявляло единичную артерио-венозную фистулу, патогенез которой оставался неясен.

Различия в клинической картине посттравматического и «нетравматического» (этот термин не является общепринятым) артериального приапизма отсутствуют [9]. Забегая вперед, отметим, что и лечебно-диагностические мероприятия никак не определяются этиологией артериального приапизма.

Эпидемиология артериального приапизма

Точной и подробной статистики заболеваемости приапизмом нет ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

Согласно анализу, проведенному R. V. Kulmava, заболеваемость приапизмом (без уточнения формы) составила 0,34 случая на 100 000 мужчин в год. Было также отмечено, что возраст основной части пациентов с приапизмом составлял 40–50 лет [10].

По оценкам отечественных авторов, частота встречаемости приапизма составляет 0,11–0,4% среди всех больных, поступающих в урологический стационар [4, 11].

По данным наших исследований, неишемический (артериальный) приапизм встречается в 50 раз реже ишемического (венозного). Практически аналогичную статистику также опубликовали в 2010 г. G. A. Broderick и соавт.

Исходя из представленных выше данных, можно математически оценить частоту артериального приапизма — 0,0022–0,008% общего числа пациентов, нуждающихся в стационарной урологической помощи, или 0,0068 случая на 100 000 мужчин в год.

Определить частоты встречаемости посттравматического и «нетравматического» артериального приапизма представляется весьма затруднительным, что связано с редкостью заболевания. Большинство публикаций основывается на результатах лечения 3–5, реже до 10 пациентов; опыт ургентной андрологической службы по г. Москве также соизмерим с этими цифрами, что явно недостаточно для статистического анализа. Тем не менее, изучив совокупность литературных и собственных данных, можно оценить отношение частот встречаемости посттравматического и «нетравматического» артериального приапизма как 1/10, то есть примерно 90% пациентов с артериальным приапизмом указывают на ранее перенесенную травму.

Особенности клинической картины артериального приапизма и его дифференциальная диагностика

Основной и наиболее важной задачей является дифференциальная диагностика гемодинамических форм этого заболевания, поскольку прогноз и лечебная тактика этих состояний имеют принципиальные различия. Очень часто форма приапизма очевидна, особенно если известна его этиология. Например, приапизм, осложняющий заболевания нервной системы, нарушения кровотока, всегда ишемический. Приапизм, развивающийся вследствие интракавернозных инъекций, также всегда ишемический. Патологическая эрекция, последовавшая вслед за падением с ударом промежностью о твердый предмет («травма всадника»), как правило, имеет неишемический генез.

Ишемический приапизм подозревается в том случае, если приступ сопровождается болевым синдромом, прогрессирующим пропорционально длительности эрекции.

При неишемическом приапизме, как правило, болевой синдром выражен слабо или вовсе отсутствует. В наблюдении Т. Такао и соавт. (2007) пациент, перенесший спортивную травму промежности, осложненную артериальным приапизмом, обратился за урологической помощью лишь на 12-е (!) сутки, объясняя это полным отсутствием болевого синдрома [12]. Кроме того, отдельные пациенты отмечают зависимость эрекции от положения тела в пространстве — в одном из собственных наблюдений эрекция уменьшалась в положении лежа на боку [13].

Патологическая эрекция развивается обычно в течение первых 2 сут, иногда даже немедленно после травмы. Однако этот временной разрыв может оказаться существенно больше. В литературе описан клинический случай, когда артериальный приапизм развился через 5 сут после тупой травмы промежности [14]. По нашим наблюдениям, максимальный срок между имевшей место травмой (ножевым ранением промежности) и манифестацией артериального приапизма составил 7 сут [13].

Возможные сомнения позволяет разрешить исследование газового состава крови, аспирированной из кавернозных тел. При ишемическом приапизме выявляются гипоксия, гиперкапния и ацидоз, тогда как при неишемическом отклонений от нормы не наблюдается (табл. 1) [14].

Американская и европейская урологические ассоциации также рекомендуют исследование газового состава пенильной (т. е. полученной в ходе пункции кавернозных тел) крови, но лишь в неясных ситуациях [14]. Приведем параметры газового состава крови в норме и при ишемическом приапизме.

На наш взгляд, пункцию кавернозных тел с забором крови и исследованием ее газового состава целесообразно выполнять всем пациентам с подозрением на артериальный приапизм. Как уже отмечалось, заболевание это встречается редко, опыт

Таблица 1. Параметры газового состава крови в норме и при ишемическом приапизме [по D.K.Montague et al., 2003]
Table 1. The parameters of gas composition of blood in norm and in ischemic priapism [D.K.Montague et al, 2003]

	pO ₂ (мм рт. ст.)	pCO ₂ (мм рт. ст.)	pH
Нормальная артериальная кровь	>90	<40	7,40
Нормальная смешанная кровь	40	50	7,35
Ишемический приапизм (первый аспират)	<30	>60	<7,25

ведения таких больных весьма ограничен даже у сотрудников ургентной андрологической службы [15]. В этой ситуации выполнять ангиографию, осно-

вываясь только на клинических данных без лабораторного подтверждения, представляется несколько безответственным.

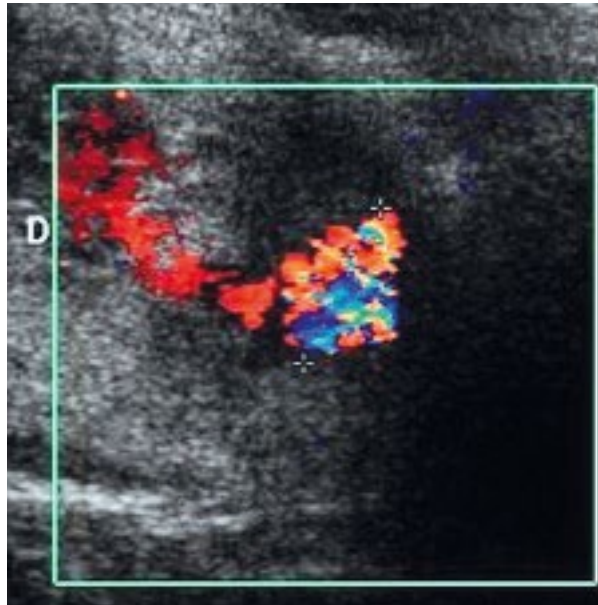


Рис. 1. Ультразвуковое сканирование сосудов полового члена. Артерио-венозная фистула в правом кавернозном теле. Сагиттальная проекция [17].

Fig. 1. Ultrasound scanning of vessels of the penis. Arterio-venous fistula in the right cavernous body. Sagittal projection [17].

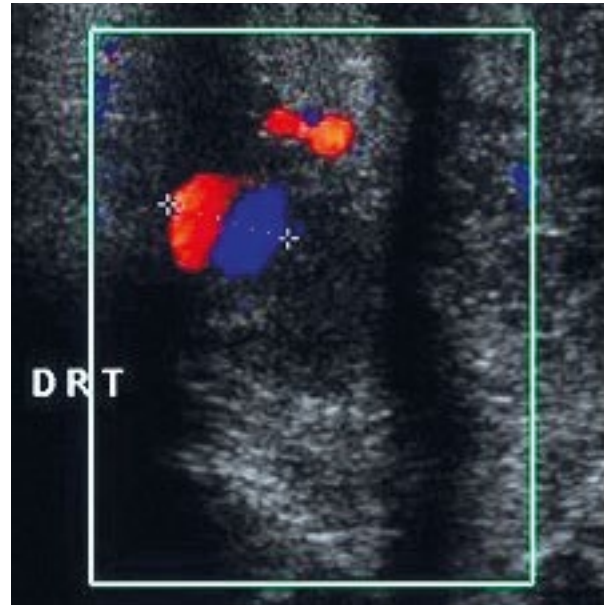


Рис. 2. Ультразвуковое сканирование сосудов полового члена. Псевдоаневризма с формированием артерио-венозной фистулы в правом кавернозном теле. Поперечная проекция [17].

Fig. 2. Ultrasound scanning of vessels of the penis. A pseudoaneurysm with the formation of arterio-venous fistula in the right cavernous body. Transverse projection [17].

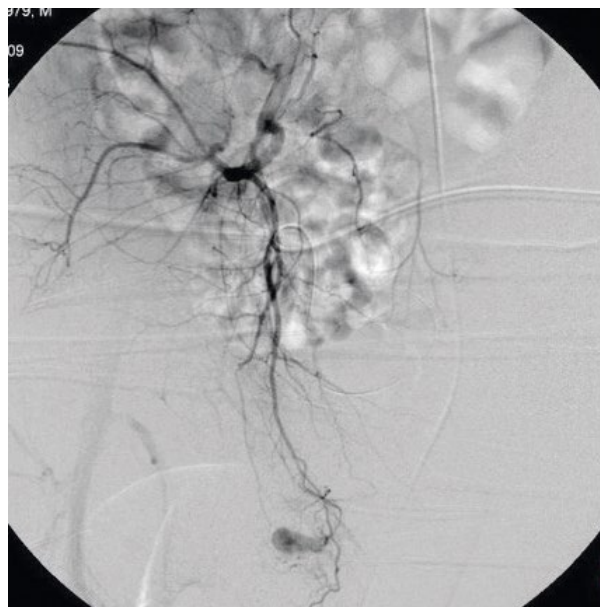


Рис. 3. Псевдоаневризма правой кавернозной артерии с формированием артериовенозной фистулы [17]

Fig. 3. A pseudoaneurysm of the right cavernous artery c the formation of an arteriovenous fistula [17]



Рис. 4. Псевдоаневризма *a. urethralis sinistra* с формированием шунта со спонгиозным телом. Собственное наблюдение, 2016.

Fig. 4. A pseudoaneurysm *a. urethralis sinistra* c forming a shunt with a spongy body. Own observation, 2016.

Акцентируем внимание: при венозном приапизме пункция кавернозных тел направлена, прежде всего, на купирование патологической эрекции, диагностическая составляющая второстепенна; при подозрении на артериальный приапизм пункция кавернозных тел делается исключительно с диагностической целью.

В качестве альтернативы анализу газового состава пенильной крови возможно применение цветное дуплексное ультразвуковое сканирование полового члена и промежности [14, 16]. При ишемическом приапизме наблюдается значительное снижение или полное отсутствие кровотока в артериях полового члена, тогда как при неишемическом приапизме кровотоки будут нормальными или даже повышенными. Ультразвуковое сканирование может выявить фистулы или псевдоаневризмы сосудов полового члена (рис. 1, 2).

Ангиография артерий полового члена также позволяет дифференцировать ишемическую и неишемическую формы приапизма. Однако из-за широкой доступности, неинвазивности и относительной простоты цветного дуплексного сканирования в настоящее время ангиография у пациентов с приапизмом считается оправданной только в рамках планируемой эмболизации сосудов, то есть при уже поставленном диагнозе (рис. 3, 4).

Роль других визуализационных методов диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии, невелика. Тем не менее, А. Р. Kirkham и соавт. (2008) указывают на возможность применения магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гемодинамических форм приапизма и топической диагностике сосудистых поражений [18] (табл. 2).

Лечение артериального приапизма

При благоприятном стечении обстоятельств артериальный приапизм может разрешиться самостоятельно, точнее, без хирургического пособия. Среди консервативных мер предлагаются локальная гипотермия полового члена и локальная компрессия [19, 20], но эффективность их сомнительна и не доказана ни одним исследованием.

Вероятность спонтанного разрешения оценивается по-разному. В частности, в рекомендациях Американской урологической ассоциации отмечено, что самостоятельное разрешение артериального приапизма наблюдается в 62% случаев, но с эректильной дисфункцией в исходе примерно у трети пациентов [14]. Самостоятельное разрешение более характерно для пациентов детского возраста [21].

Если обсуждается отказ от активной хирургической тактики в пользу консервативных мероприятий или вовсе динамического наблюдения, автоматически поднимается вопрос о максимальной длительности этой отсрочки. М. Bertolotto и соавт. (2008) этот срок оценивают в 1 мес. J. Moscovici и соавт. (2000) называют вполне соизмеримую, хотя и несколько меньшую цифру — 3 нед, при этом уточняя, что выжидательная тактика целесообразна лишь у пациентов детского возраста и только при не вызывающей сомнения посттравматической этиологии приапизма [22].

Мы не наблюдали случаев самостоятельного разрешения артериального приапизма у взрослых пациентов без формирования кавернозного фиброза и эректильной дисфункции. На наш взгляд, артериальный приапизм (по крайней мере, у взрослых пациентов) является показанием к плановому оперативному вмешательству.

Таблица 2. Особенности гемодинамических форм приапизма [по D.K.Montague et al., 2003]
Table 2. Features of hemodynamic forms of priapism [D.K.Montague et al., 2003]

Симптом	Ишемический приапизм	Неишемический приапизм
Полностью ригидные пещеристые тела	Часто	Редко
Болезненность полового члена	Часто	Редко
Нарушение газового состава крови	Часто	Редко
Аномалии гемоглобина	Иногда	Редко
Интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов	Иногда	Редко
Хроническое умеренное набухание без достижения полной ригидности	Редко	Часто
Травма промежности	Редко	Иногда

При артериальном приапизме методикой выбора традиционно считается селективная эмболизация артерий [14, 23].

На наш взгляд, решение о ее проведении должно предваряться лабораторным подтверждением неишемического (артериального) генеза патологической эрекции, а также тщательным обследованием больного на предмет выявления сопутствующих заболеваний. Отсутствие болевого синдрома и риска тромбоза кавернозных тел позволяет не спешить с обследованием и минимизировать ошибки, связанные с недообследованностью пациентов.

Для селективной эмболизации артерий рекомендуется использовать рассасываемые агенты. Их применение сопровождается значительно меньшим риском эректильной дисфункции — главного осложнения этой процедуры [24].

В настоящее время нет опубликованных рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось изучение селективной эмболизации для лечения артериального приапизма. Имеются лишь данные, полученные на небольших выборках — не более 15 пациентов.

По информации, представленной Американской урологической ассоциацией, эффективность эмболизации составляла 78% [14]. Однако более поздние источники указывают на лучшие результаты. По оценке К. А. Tønseth и соавт. (2009), эмболизация практически всегда приводит к купированию патологической эрекции, однако в отдельных редких случаях артериального приапизма, особенно обусловленных не травмой, а аномалиями развития

сосудов полового члена, может потребоваться повторное вмешательство [25].

По нашим наблюдениям, своевременно и адекватно выполненная селективная эмболизация артерио-венозной фистулы полового члена эффективна у всех пациентов (100%).

Хирургическая тактика не зависит от этиологии артериального приапизма: посттравматический и «нетравматический» варианты заболевания подразумевают абсолютно одинаковый подход. Даже при выявлении множественных артерио-венозных фистул, что чаще связано с аномалией развития сосудов, G. I. Castaño и соавт. (2004) рекомендуют одномоментное их закрытие, считая риски, связанные с рецидивом патологической эрекции, существенно более значимыми по сравнению с вероятностью послеоперационной эректильной дисфункции [26].

Методика

Эмболизация осуществляется под местной анестезией чаще всего из левого трансаксиллярного доступа. После установки интродьюсера выполняется диагностическая ангиография внутренних подвздошных артерий с обеих сторон. Предпочтительнее использование неионных рентгеноконтрастных средств, обладающих лучшим профилем безопасности.

В случае выявления травматического поражения ветвей *a. pudenda interna* (формирование аневризмы, артериовенозного шунта) (рис 5, 6) выполняется суперселективная эмболизация пораженного сосуда (рис. 7).

Через диагностический катетер, суперселективно

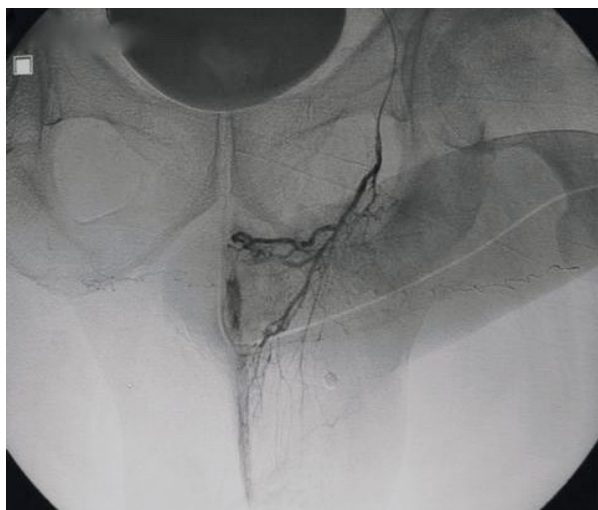


Рис. 5. Суперселективная катетеризация *a. pudenda interna*. Артериальная фаза. Артерио-венозная фистула в области корня полового члена [27].

Fig. 5. Superselective catheterization of *a. pudenda interna*. The arterial phase. Arterio-venous fistula in the region of the root of the penis [27].



Рис. 6. Суперселективная катетеризация *a. pudenda interna*. Венозная фаза. Артерио-венозная фистула в кавернозном теле области корня полового члена [27].

Fig. 6. Superselective catheterization of *a. pudenda interna*. The venous phase. Arteriovenous fistula in the cavernous body region of the root of the penis [27].

установленный в ветви *a. pudenda interna*, вводятся спирали в соответствии с диаметром артерии (могут быть использованы спирали АЗУР, Microventin).

Контрольная ангиография выполняется через 15–20 мин. При отсутствии данных за патологический сброс крови интродьюсер удаляется (рис. 8).

Среди осложнений селективной эмболизации при неишемическом приапизме описаны гангрена полового члена, ишемия ягодичной области, гнойный кавернит и абсцесс промежности [14]. Однако в более поздних источниках указания на столь тяжелые осложнения отсутствуют. По всей видимости, сыграло свою роль совершенствование методики и улучшение качества расходных материалов. В последнее десятилетие основным риском селективной эмболизации считается эректильная дисфункция [24].

Собственных наблюдений тяжелых ишемических или инфекционно-воспалительных осложнений эндоваскулярных оперативных вмешательств по поводу артериального приапизма у нас нет.

Альтернативным подходом к хирургическому лечению артериального приапизма является ревизия полового члена с последующим лигированием выявленных фистул и псевдоаневризм. Ввиду высокой травматичности и существенно более низкой эффективности открытые оперативные вмешательства по поводу артериального приапизма в современной андрологической практике почти не используются.

Прогноз

Прогноз артериальной формы приапизма в отношении сохранения эректильной функции при свое-

временно и адекватно оказанной урологической помощи существенно лучше, чем при венозном приапизме. Причин для этого несколько.

Во-первых, иногда артериальный приапизм разрешается самостоятельно. Из этого следует, что нарушения в сосудистой системе при артериальном приапизме сравнительно невелики, и организму каким-то образом удается компенсировать дефект. Венозный приапизм самостоятельно может перейти только в кавернозный фиброз или острый кавернит.

Во-вторых, при естественном течении артериального приапизма никогда не осложняется острым кавернитом. По крайней мере, ни в клинической практике, ни в литературе нам не встречалось упоминание такого осложнения. Здесь необходимо особо подчеркнуть, что это касается только естественного течения заболевания — пока не внедрялись в кавернозные тела. При операциях на половом члене кавернит — наиболее частое и в то же время опасное инфекционно-воспалительное осложнение [28]. Между тем оперативное лечение артериального приапизма эндоваскулярное, не предполагающее травмы кавернозной ткани, поэтому и кавернит при этом очень маловероятен.

В-третьих, результаты эндоваскулярного лечения артериального приапизма существенно оптимистичней в плане сохранения эректильной функции по сравнению с частотой кавернозного фиброза после оперативного купирования венозного приапизма.

По оценке М.Н. Oztürk и соавт. (2009), полное восстановление эректильной функции после эмболизации наблюдается лишь у 75% пациентов [29].

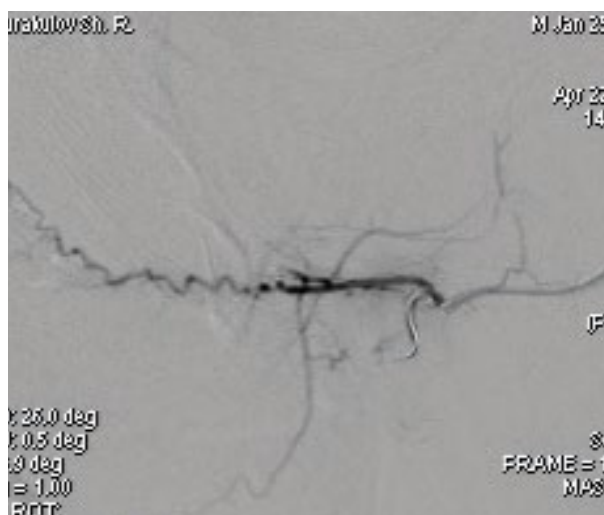


Рис. 7. Эмболизация *a. urethralis sinistra* металлической клипсой. Собственное наблюдение, 2016.

Fig. 7. Embolization of *a. urethralis sinistra* with metal clip. Own observation, 2016.

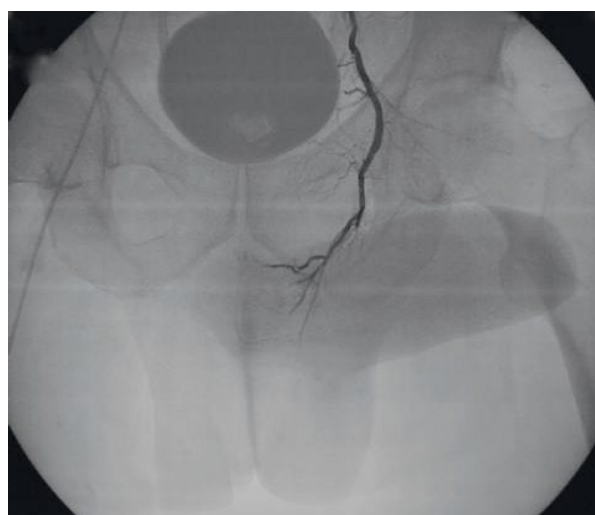


Рис. 8. Контрольная ангиография после эмболизации. Артерио-венозная фистула закрыта, признаков патологического сброса крови нет [27].

Fig. 8. Control angiography after embolization. The arteriovenous fistula is closed, signs of pathological discharge of the blood are absent [27].

Однако авторы не уточняют длительность патологической эрекции у включенных в исследование пациентов, что, на наш взгляд, может существенно влиять на исходы.

Другие исследователи сообщают о лучших результатах лечения артериального приапизма. В частности Y. Baba и соавт. (2007) вообще не наблюдали случаев развития эректильной дисфункции после эндоваскулярных вмешательств по поводу артериального приапизма. И это притом, что срок наблюдения составлял 5 лет [30]. К сожалению, значительный срок наблюдения за пациентами не компенсирует

малочисленность выборок (не более 10 пациентов), что затрудняет анализ полученных результатов.

По нашим наблюдениям, своевременно и адекватно выполненная селективная эмболизация артерио-венозной фистулы полового члена эффективна у всех пациентов (100%), при этом эректильная функция сохранилась также у всех пациентов. Для сравнения: по нашим оценкам, при венозном приапизме вероятность развития эректильной дисфункции колеблется от 29% до 100% в зависимости от этиологии и сроков обращения пациента за урологической помощью [31].

Список литературы

- Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabuwala CB, Goldstein I, et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res*. 2001 Dec;13 Suppl 5: S39–43. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900777
- Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med*. 2010 Jan;7 (1 Pt 2):476–500. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01625.x.
- Руководство по андрологии. Под ред. Тиктинского О.Л. Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение, 1990, с. 113–114.
- Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1021 с.
- Яровой С.К., Хромов Р.А., Дзидзария А.Г., Прохоров А.В. Вопросы urgentной андрологии. М.: Уромедиа, 2016, 120 с.
- Щеплев П.А., Гвасалия Б.Р., Ипатенков В.В. Травма полового члена как причина артериальной формы приапизма. Клиническое наблюдение. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 1: 76–79.
- Aphinives C, Laopaiboon V, Chotikawanit A. Postsurgical high flow priapism treated by transarterial embolization: a case report. *J Med Assoc Thai*. 2012 Jan; 95 (1): 129–31.
- Mire G, Dong XZ, Xin ZC, Dai YT. Spontaneous high flow arterial priapism of old males. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003; 9 (4): 299–300, 302.
- Poey C, Guy F, Rabia N, Vergnolle M, Khadji A, Raynaud M, Dutheil A. Non traumatic high flow priapism: arterial embolization treatment. *J Radiol*. 2006 Feb; 87 (2 Pt 1): 115–9.
- Kulmala RV, Lehtonen TA, Lindholm TS. Permanent open shunt as a reason for impotence or reduced potency after surgical treatment of priapism in 26 patients. *Int J Impot Res*. 1995 Sep; 7 (3): 175–80.
- Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. Киев: Здоровья, 1989, 272 с.
- Takao T, Osuga K, Tsujimura A, Matsumiya K, Nonomura N, Okuyama A. Successful superselective arterial embolization for post-traumatic high-flow priapism. *Int J Urol*. 2007 Mar; 14 (3): 254–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2007.01574.x
- Яровой С.К., Хромов Р.А., Шиповский В.Н. Артериальный приапизм как осложнение ножевого ранения промежности. *Урология*. 2017; 5: 86–90. DOI: 10.18565/urology.2017.5.86–90
- Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol*. 2003 Oct; 170 (4 Pt 1): 1318–24. DOI: 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca
- Максимов В.А., Яровой С.К., Хромов Р.А., Прохоров А.В., Странадко М.В. Состояние и перспективы развития службы экстренной андрологической помощи в Москве. *Урология*. 2012; 1: 72–76.
- Bertolotto M, Zappetti R, Pizzolato R, Liguori G. Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. *Acta Radiol*. 2008 Jul; 49 (6): 710–4. DOI: 10.1080/02841850802027026.
- Dabbeche C, Neji H, Haddar S, Daoud E, Ben Mahfoudh K, Mnif J. Post-traumatic priapism successfully managed with selective embolization. Congress: CIRSE 2010. e-Poster: P-100.
- Kirkham AP, Illing RO, Minhas S, Allen C. MR imaging of nonmalignant penile lesions. *Radiographics*. 2008 May-Jun; 28 (3): 837–53. DOI: 10.1148/rg.283075100
- Emir L, Tekgöl S, Karabulut A, Oskay K, Erol D. Management of post-traumatic arterial priapism in children: presentation of a case and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2002; 34 (2): 237–40.
- Hanada E, Kageyama S, Narita M, Kim CJ, Yoshiki T, Okada Y, et al. Case report of post-traumatic arterial high-flow priapism. *Hinyokika Kiyo*. 2008 Sep; 54 (9): 633–5.
- Corbetta JP, Durán V, Burek C, Sager C, Weller S, Paz E, Lopez JC. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int*. 2011 Nov; 27 (11): 1217–21. DOI: 10.1007/s00383-011-2911-7
- Moscovici J, Barret E, Galinier P, Liard A, Juricic M, Mitrofanoff P, Juskiewenski S. Post-traumatic arterial priapism in the child: a study of four cases. *Eur J Pediatr Surg*. 2000 Feb; 10 (1): 72–6. DOI: 10.1055/s-2008-1072329
- Yesilkaya Y, Peynircioglu B, Gulek B, Topcuoglu M, Inci K. Autologous blood-clot embolisation of cavernosal artery pseu-

doaneurysm causing delayed high-flow priapism. *Pol J Radiol.* 2013 Apr; 78 (2): 54–6. DOI: 10.12659/PJR.883946

24. Lloret F, Martínez-Cuesta A, Domínguez P, Noguera JJ, Bilbao JI. Arterial microcoil embolization in high flow priapism. *Radiologia.* 2008 Mar-Apr; 50 (2): 163–7.

25. Tønseth KA, Egge T, Kolbenstvedt A, Hedlund H. Evaluation of patients after treatment of arterial priapism with selective micro-embolization. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40 (1):49–52. DOI: 10.1080/00365590500338040

26. Castaño GI, Moncada II, Subirá RD, Moralejo GM, Martínez SJ, Cabello BR, Hernández F.C. Resolution of a case of arterial priapism secondary to bilateral arteriocavernous fistula with selective embolization using reabsorbable material. *Actas Urol Esp.* 2004 Nov-Dec; 28 (10): 777–80.

27. Carnevale FC, Petterle PH, Sousa Junior WO, Protta T, Oliveira RA, Motta-Leal-Filho JM, et al. Percutaneous treatment of high-

flow priapism: a case report. Congress: CIRSE 2010. e-Poster: P-96.

28. Яровой С. К., Хромов Р. А. Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме. *Лечащий врач.* 2014; 1: 46–49.

29. Öztürk MH, Gümüş M, Dönmez H, Peynircioğlu B, Onal B, Dinç H. Materials in embolotherapy of high-flow priapism: results and long-term follow-up. *Diagn Interv Radiol.* 2009 Sep; 15 (3): 215–20.

30. Baba Y, Hayashi S, Ueno K, Nakajo M. Superselective arterial embolization for patients with high-flow priapism: results of follow-up for five or more years. *Acta Radiol.* 2007 Apr; 48 (3): 351–4. DOI: 10.1080/02841850701199934

31. Максимов В. А., Яровой С. К., Прохоров А. В., Мисякова О. А., Москалева Н. Г. Экстренная урологическая помощь при приапизме (результаты ретроспективного анализа). *Врач.* 2012; 6: 45–47.

References

1. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabuwala CB, Goldstein I, et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res.* 2001 Dec;13 Suppl 5: S39–43. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900777

2. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010 Jan;7 (1 Pt 2):476–500. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01625.x.

3. Rukovodstvo po andrologii. Ed by Tiktinskii OL. Leningrad: "Meditsina" Publ., 1990, pp. 113–114. (In Russian).

4. Urologiya [Urology]. Ed by Loparkin NA. Moscow: "GEO-TAR-Media" Publ., 2009, 1021 p. (In Russian).

5. Yarovoi SK, Khromov RA, Dzidzariya AG, Prokhorov AV. Voprosy urgentnoi andrologii [Issues of urgent andrology]. Moscow: "Uromedia" Publ., 2016, 120 p. (In Russian).

6. Shcheplev PA, Gvasaliya BR, Ipatenkov VV. Trauma of the penis as a cause of penile arterial priapism form. Clinical case. *Andrology and Genital Surgery.* 2014; 1: 76–79. (In Russian).

7. Aphinives C, Laopaiboon V, Chotikawanit A. Postsurgical high flow priapism treated by transarterial embolization: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2012 Jan; 95 (1): 129–31.

8. Mire G, Dong XZ, Xin ZC, Dai YT. Spontaneous high flow arterial priapism of old males. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003; 9 (4): 299–300, 302.

9. Poey C, Guy F, Rabia N, Vergnolle M, Khadji A, Raynaud M, Dutheil A. Non traumatic high flow priapism: arterial embolization treatment. *J Radiol.* 2006 Feb; 87 (2 Pt 1): 115–9.

10. Kulmala RV, Lehtonen TA, Lindholm TS. Permanent open shunt as a reason for impotence or reduced potency after surgical treatment of priapism in 26 patients. *Int J Impot Res.* 1995 Sep; 7 (3): 175–80.

11. Yunda IF. Bolezni muzhskikh polovyykh organov [Diseases of male genital organs]. Kiev: "Zdorov'ya" Publ., 1989, 272 p. (In Russian).

12. Takao T, Osuga K, Tsujimura A, Matsumiya K, Nonomura N, Okuyama A. Successful superselective arterial embolization for post-traumatic high-flow priapism. *Int J Urol.* 2007 Mar; 14 (3): 254–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2007.01574.x

13. Yarovoi SK, Khromov RA, Shipovskii VN. Arterial priapism as a complication of a stab wound in the perianal area. *Urology.* 2017; 5: 86–90. DOI: 10.18565/urology.2017.5.86–90 (In Russian).

14. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol.* 2003 Oct; 170 (4 Pt 1): 1318–24. DOI: 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca

15. Maximov VA, Yarovoi SK, Khromov RA, Prokhorov AV, Stranadko MV. Urgent andrological care in Moscow: current status and perspectives of the service. *Urology.* 2012; 1: 72–76. (In Russian).

16. Bertolotto M, Zappetti R, Pizzolato R, Liguori G. Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. *Acta Radiol.* 2008 Jul; 49 (6): 710–4. DOI: 10.1080/02841850802027026.

17. Dabbeche C, Neji H, Haddar S, Daoud E, Ben Mahfoudh K, Mnif J. Post-traumatic priapism successfully managed with selective embolization. Congress: CIRSE 2010. e-Poster: P-100.

18. Kirkham AP, Illing RO, Minhas S, Allen C. MR imaging of nonmalignant penile lesions. *Radiographics.* 2008 May-Jun; 28 (3): 837–53. DOI: 10.1148/rq.283075100

19. Emir L, Tekgül S, Karabulut A, Oskay K, Erol D. Management of post-traumatic arterial priapism in children: presentation of a case and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2002; 34 (2): 237–40.

20. Hanada E, Kageyama S, Narita M, Kim CJ, Yoshiki T, Okada Y, et al. Case report of post-traumatic arterial high-flow priapism. *Hinyokika Kiyo.* 2008 Sep; 54 (9): 633–5.

21. Corbetta JP, Durán V, Burek C, Sager C, Weller S, Paz E, Lopez JC. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int.* 2011 Nov; 27 (11): 1217–21. DOI: 10.1007/s00383-011-2911-7

22. Moscovici J, Barret E, Galinier P, Liard A, Juricic M, Mitrofanoff P, Juskiewenski S. Post-traumatic arterial priapism in the child: a study of four cases. *Eur J Pediatr Surg.* 2000 Feb; 10 (1): 72–6. DOI: 10.1055/s-2008-1072329
23. Yesilkaya Y, Peynircioglu B, Gulek B, Topcuoglu M, Inci K. Autologous blood-clot embolisation of cavernosal artery pseudoaneurysm causing delayed high-flow priapism. *Pol J Radiol.* 2013 Apr; 78 (2): 54–6. DOI: 10.12659/PJR.883946
24. Lloret F, Martínez-Cuesta A, Domínguez P, Noguera JJ, Bilbao JI. Arterial microcoil embolization in high flow priapism. *Radiologia.* 2008 Mar-Apr; 50 (2): 163–7.
25. Tønseth KA, Egge T, Kolbenstvedt A, Hedlund H. Evaluation of patients after treatment of arterial priapism with selective micro-embolization. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40 (1):49–52. DOI: 10.1080/00365590500338040
26. Castaño GI, Moncada II, Subirá RD, Moralejo GM, Martínez SJ, Cabello BR, Hernández F.C. Resolution of a case of arterial priapism secondary to bilateral arteriocavernous fistula with selective embolization using reabsorbable material. *Actas Urol Esp.* 2004 Nov-Dec; 28 (10): 777–80.
27. Carnevale FC, Petterle PH, Sousa Junior WO, Protta T, Oliveira RA, Motta-Leal-Filho JM, et al. Percutaneous treatment of high-flow priapism: a case report. Congress: CIRSE 2010. e-Poster: P-96.
28. Yarovoi SK, Khromov RA. Taktika ekstrennoi urologicheskoi pomoshchi pri ishemicheskom priapizme. *Lechaschi Vrach Journal.* 2014; 1: 46–49. (In Russian).
29. Oztürk MH, Gümüş M, Dönmez H, Peynircioğlu B, Onal B, Dinç H. Materials in embolotherapy of high-flow priapism: results and long-term follow-up. *Diagn Interv Radiol.* 2009 Sep; 15 (3): 215–20.
30. Baba Y, Hayashi S, Ueno K, Nakajo M. Superselective arterial embolization for patients with high-flow priapism: results of follow-up for five or more years. *Acta Radiol.* 2007 Apr; 48 (3): 351–4. DOI: 10.1080/02841850701199934
31. Maksimov V, Yarovoy S, Prokhorov A, Misyakova O, Moskaleva N. Emergency urologic care in priapism: results of retrospective analysis. *Vrach (The Doctor).* 2012; 6: 45–47. (In Russian).

Информация об авторах:

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Хромов Роман Александрович, врач-уролог 1-го урологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: dr.r.khromov@gmail.ru

Джалилов Осман Валех оглы, аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. E-mail: osman751@mail.ru

Information about authors:

Sergey K. Yarovoy, MD, leading researcher, clinical pharmacologist, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, D. Pletnyov City Clinical Hospital Department of health of Moscow. E-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Roman A. Khromov, urologist of 1st urological Department, D.Pletnyov City Clinical Hospital Department of health of Moscow. E-mail: dr.r.khromov@gmail.ru

Osman Valekh ogly Dzhililov, post graduate student, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: osman751@mail.ru



ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: РИСКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.Ю.Моргунов

Медицинский институт РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Терапия сахарного диабета у пожилых пациентов представляет собой сложную задачу, обусловленную их гетерогенной популяцией, высоким риском гипогликемических состояний, развития жизнеопасных аритмий и сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, наличием большого количества коморбидных заболеваний. Число пожилых пациентов в мире растет быстрыми темпами, тем не менее, алгоритма их лечения пока не разработано и предпочтение отдается индивидуальному подходу к терапии нарушений углеводного обмена. Не определены терапевтические цели у пожилых пациентов в зависимости от их клинических и функциональных особенностей, рекомендованный уровень гликированного гемоглобина варьирует в широком диапазоне — от 7 до 9%. Приоритетной остается задача профилактики гипогликемий, способных привести к фатальным последствиям. Требования к применению пероральных сахароснижающих препаратов у пожилых пациентов с сахарным диабетом сводятся также к отсутствию нефро-, гепато- и кардиотоксичности, а также отсутствию у них взаимодействия с другими препаратами и удобству применения. Таким условиям отвечает инкретиновая терапия, представленная агонистами глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Возможно также применение инсулинов ультрадлительного действия. Нежелательно применение у пожилых пациентов препаратов сульфонилмочевины и интенсивной инсулинотерапии. При отсутствии противопоказаний допустимо использование метформина и пиоглитазона, с большой осторожностью рекомендуется применение ингибиторов SGLT-2. Лечение любыми лекарственными сахароснижающими препаратами возможно у пожилых пациентов, ведущих активный образ жизни и способных к самоконтролю углеводного обмена, но у больных с низкой социальной адаптацией желательно ограничиться инкретиновой терапией.

Ключевые слова:

сахарный диабет, лечение, пожилые, гипогликемия, терапевтические цели, инкретины

Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 110-124. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12

Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: morgunov.l.y@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Статья поступила 02.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN ELDERLY PATIENTS: RISKS AND PROSPECTS

L.Yu.Morgunov

Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University, 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Diabetes therapy in elderly patients is a complex task due to their heterogeneous population, high risk of hypoglycemic conditions, the development of life-threatening arrhythmias and cardiovascular diseases, dementia, and the presence of a large number of comorbid diseases. The number of elderly patients in the world is growing rapidly, however, the algorithm for the treatment of elderly patients has not yet been developed and preference is given to an individual approach to the therapy of violations of carbohydrate metabolism. There are no therapeutic goals in elderly patients depending on their clinical and functional characteristics, the recommended level of glycated hemoglobin varies in a wide range from 7 to 9%. Priority is the problem of preventing hypoglycemia, which can lead to fatal consequences. The requirements for the use of oral hypoglycemic drugs in elderly patients with diabetes mellitus are also reduced to the absence of nephro-, hepato- and cardiotoxicity, as well as their lack of interaction with other drugs and ease of use. Such conditions are answered by incretin therapy represented by agonists of glucagon-like peptide-1 and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4. It is also possible to use ultra-long-acting insulin. It is undesirable to use sulfonylureas and intensive insulin therapy in elderly patients. In the absence of contraindications, the use of metformin and pioglitazone is permissible, with the caution the use of SGLT-2 inhibitors is recommended. Treatment with any medicinal hypoglycemic drugs is possible in elderly patients who lead an active lifestyle and are capable of self-monitoring of carbohydrate metabolism, but in patients with low social adaptation it is desirable to limit the incretin therapy.

Keywords:

diabetes mellitus, treatment, elderly, hypoglycemia, therapeutic goals, incretins

For citation

Morgunov L.Yu. Therapy of type 2 diabetes mellitus in elderly patients: risks and prospects. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 110-124. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12

For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, professor of the Department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russia. E-mail: morgunov.ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. The author states that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be interpreted as a potential conflict of interest.

The article was received 02.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

С увеличением продолжительности жизни населения происходит рост числа пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). СД2 составляет 90–95% случаев СД у взрослых, и старение вызывает заметное распространение пандемии этого заболевания у пожилых больных.

Особенностями СД2 у лиц пожилого возраста являются бессимптомное течение, сочетанная полиорганный патология, социальная изоляция, низкие материальные возможности, нарушение когнитивных функций. Цели лечения пожилых больных СД2 зависят от средней ожидаемой продолжительности жизни больного, состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития гипогликемических состояний, сохранности когнитивных функций, общего соматического статуса, способности проводить регулярный самоконтроль гликемии. Стратегия лечения и цели должны быть индивидуализированы с учетом наличия у пациента сопутствующих заболеваний, фармакокинетики лекарственных средств и их фармакодинамических свойств [1].

Лечение СД2 у пожилых людей представляет собой серьезную проблему с точки зрения клинического подхода. Тем не менее, научных доказательств для создания алгоритма сахароснижающей терапии СД у них недостаточно. Учитывая разнородность популяции пожилого населения, которая включает в себя пациентов с крайне разнообразными функциональными и познавательными способностями, сопутствующими заболеваниями, продолжительностью жизни, важно обеспечить комплексную оценку с биопсихосоциальной точки зрения с целью устранения сосудистых факторов риска и устанавливать индивидуальные показатели гликемического контроля. Терапевтическая стратегия для пожилых пациентов с СД2 должна быть индивидуализирована и согласована с пациентом в соответствии с поставленной целью, а улучшение качества жизни, обеспечение безопасности пациентов и избежание негативных последствий сахароснижающей терапии должны быть приоритетными. Учитывая повышенную чувствительность пожилых людей к тяжелой гипогликемии и ее последствиям, коррекция углеводного обмена у них должна свести к минимуму риск ее возникновения [2].

Углубленный поиск литературы, проведенный R. E. Pratley и соавт. (2014) с целью выявления доказательной базы из рандомизированных, контролируемых и эпидемиологических исследований, а также рекомендаций, полученных из экспертных заключений, показал, что пожилые пациенты представляют весьма гетерогенную популяцию среди больных с СД вследствие имеющихся значимых сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов

чаще наблюдаются эпизоды гипогликемии, способствующие повышению заболеваемости и снижению качества жизни, а также во многих случаях ограничивающие лечение. При определении гликемических целей и выборе антигипергликемического препарата для пациентов пожилого возраста необходимо учитывать длительность СД, сопутствующие заболевания, продолжительность жизни, функциональное состояние, полипрагмазию, возрастные фармакокинетические и фармакодинамические трансформации, неблагоприятные лекарственные реакции, а также стоимость лекарственных препаратов. В настоящее время ограниченные рекомендации по лечению у пожилых пациентов СД2 основаны на мнении экспертов в связи с отсутствием доказательств из рандомизированных контролируемых исследований, что подчеркивает важность индивидуализации фармакологической терапии у этих больных с акцентом на соотношение риск/польза [3].

В современном мире стремительно растет число людей, достигающих возраста 80 лет или старше, у которых наблюдается значительное увеличение распространенности СД2. К сожалению, у людей, проживших 80 лет, часто регистрируются многочисленные сопутствующие заболевания, которые делают все варианты лечения СД сложной задачей с учетом относительной неспособности пожилых пациентов переносить неблагоприятные эффекты лекарств и тяжелую гипогликемию. Важно напомнить, что 80-летние пациенты имеют большую распространенность когнитивных нарушений, инвалидности, почечной и печеночной дисфункции, остеопороза по сравнению с менее пожилыми субъектами. Обзор, представленный А. М. Abbatecola (2015), постулирует необходимость умеренного гликемического контроля (уровни HbA_{1c} с 7–8%) у пациентов пожилого возраста в целях поддержания баланса между терапией сопутствующих заболеваний и качеством жизни [4].

Вследствие возникновения кардиальной автономной нейропатии у пожилых пациентов нередко остается развитие ортостатической гипотензии. Для изучения ее частоты было проведено перекрестное исследование 350 больных в возрасте свыше 60 лет, которые получали лечение в поликлиническом отделении гериатрической клиники в период с января по март 2016 г. Ортостатическая гипотензия определялась как снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и/или диастолического давления на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после изменения положения из положения лежа в положение стоя. Доля пожилых пациентов с ортостатической гипотензией составила 27,4%. Медиана уровней HbA_{1c} была выше у пациентов без

ортостатической гипотензии (7,6% против 7,1%; $p < 0,05$), отмечалась достоверная взаимосвязь между уровнями HbA_{1c} на 7,35% и развитием ортостатической гипотензии (относительный риск (ОР) 1,987, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,2) [5].

Гипогликемия и терапевтические цели у пожилых пациентов с СД2

При управлении СД2 у пожилых людей важно свести к минимуму риск развития гипогликемии, которая вызывает высокий риск осложнений и смертности у пожилых пациентов с СД [6]. Гипогликемии у пожилых людей независимо связаны с повышенным риском падений и переломов, а также острых сердечно-сосудистых событий, которые неблагоприятно сказываются на качестве жизни в еще большей степени, чем хронические осложнения СД [7]. Тяжелые гипогликемии могут увеличить риск развития деменции у пациентов с СД2 [8], и, наоборот, наличие гериатрических синдромов может способствовать увеличению риска гипогликемии и ее осложнений у пожилых пациентов [9].

Гипогликемия является распространенным и потенциально опасным для жизни неблагоприятным эффектом лечения СД. Ее типичными сердечно-сосудистыми осложнениями являются стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и аритмии, такие как фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия и сердечная недостаточность. Пожилые пациенты с мультиморбидной патологией, полипрагмазией и/или кардиальной автономной нейропатией представляют группу с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с гипогликемией. Цели гликемического контроля должны быть адаптированы к риску гипогликемии с приоритетом устойчивого гомеостаза глюкозы без резких колебаний. У пожилых пациентов с СД риск развития ФП составляет >20%. При уровне глюкозы в крови <3 ммоль/л более 30 мин удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия ассоциируются с повышенным риском фибрилляции желудочков и внезапной смерти, а желудочковые аритмии и ФП значительно увеличивают смертность у пациентов с сердечной недостаточностью. Быстрые колебания уровня гликемии со средней амплитудой (MAGE) >5 ммоль/л способствуют уязвимости электрической стабильности сердца, особенно у пациентов с предшествующей ишемической болезнью сердца и вегетативной нейропатией. Метформин, акарбоза, ингибиторы SGLT2, иДДП-4 и аГПП-1 обладают более низким риском гипогликемии, чем сульфонилмочевина (СМ) и инсулин. Ранняя терапия базальным инсулином у пациентов, недостаточно контролируемых метформином,

также эффективна, безопасна и удобна, но в любом случае цели контроля глюкозы и HbA_{1c} должны быть индивидуализированы, а выбор препаратов скорректирован с учетом данного риска [10].

Пожилые люди, страдающие СД, имеют более высокий риск развития гипогликемии в связи с искаженной физиологической адаптивной реакцией на низкий уровень глюкозы. У таких пациентов отмечается утрата когнитивных функций, которая мешает быстрому распознаванию и, соответственно, началу коррекции гипогликемии. У них отмечается повышенный риск падений, ассоциированных с переломами, судорог и обострения хронических заболеваний, таких как когнитивная дисфункция и кардиоваскулярные события, ведущие, в том числе, к летальному исходу [11].

Опасность развития гипогликемии остается ключевым препятствием для контроля СД у пациентов пожилого возраста. Многочисленные исследования указывают на прямую корреляцию между частотой гипогликемии и нарушением когнитивной функции, которая может препятствовать способности к самообслуживанию, необходимой для управления СД. Исследование 563 пожилых людей показало, что познавательная функция в значительной степени ассоциируется с уровнем HbA_{1c} . Увеличение показателя исполнительной функции на одну единицу напрямую коррелирует со снижением уровня HbA_{1c} ($p = 0,02$) [12]. Изучение влияния лечения СД на когнитивные функции у 3421 пациента пожилого возраста без деменции показало их значительно более низкую производительность во многих областях функций познания по сравнению с пациентами без СД; у больных СД отмечался более низкий общий суммарный балл для сводного показателя когнитивной функции ($p = 0,01$) [13].

Наблюдательное исследование, проведенное в Нидерландах, сравнивало долю пациентов с СД2, которые достигают целевых показателей HbA_{1c} , систолического АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) исходя из двух различных подходов. Из 890 пациентов (54,7% мужчин, средний возраст 62,7 года) 31,8% имели хороший метаболический контроль в соответствии с индивидуализированным подходом и 24,8% — в соответствии с подходом «один размер подходит всем» (так называемый «Голландский подход»). Для конкретных подгрупп персонализация лечения привела к увеличению на 5,2%, 27,3% и 45,6% количества пациентов, достигших целевых уровней ЛПНП, HbA_{1c} и систолического АД соответственно. Четко определенный и относительно простой индивидуальный подход привел к увеличению доли пациентов с СД2 с хорошим кардиометаболическим контролем, который

представляется особенно полезным для пациентов в возрасте свыше 70 лет [14].

За последние несколько лет различные международные организации предложили ряд рекомендаций по определению целей терапии (основанных, как правило, на уровне HbA_{1c}) у пациентов с СД2 и постулировали необходимость индивидуализировать эти цели у пожилых пациентов [15]. Хотя рекомендации различаются по жесткости их требований и концептуальных основ, существует общее мнение, что потенциальные выгоды от достижения гликемического контроля для отдельного человека должны быть сбалансированы с риском гипогликемии, учетом клинических и функциональных характеристик пациента.

Современные рекомендации по лечению СД у пожилых пациентов, разработанные Американской диабетической ассоциацией (АДА), рассматривают вопрос избегания гипогликемии как имеющий преобладающее значение в установлении терапевтических целей у пожилых людей. Такие пациенты, имеющие значительную продолжительность жизни, высокую жизненную активность и хорошие когнитивные функции, могут стремиться и достигать целей, определенных для молодых пациентов с СД (например, целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$), но представляется разумным установить менее интенсивный гликемический контроль (например, $HbA_{1c} < 8\%$) для пожилых при наличии у них хронических осложнений СД, неизлечимых сопутствующих заболеваний или существенной когнитивной или функциональной недостаточности [16].

В 2012 г. конференция по выработке Консенсуса лечения у пожилых людей с СД, созданная АДА, поставила задачу — решить целый ряд вопросов, представляющихся уникальными для лечения СД у пожилых людей. У таких пациентов, имеющих несколько сосуществующих хронических заболеваний и продолжительность жизни > 10 лет, было рекомендовано иметь целевые значения $HbA_{1c} < 7,5\%$. Для ослабленных пожилых больных, у которых средняя продолжительность жизни составляет < 5 лет, и пациентов, у которых риски жесткого гликемического контроля перевешивают выгоды, разумный уровень HbA_{1c} представлялся в диапазоне менее $8,5\%$. Эти новые принципы признали клиническую и функциональную гетерогенность данной популяции пациентов и заменили более строгие правила контроля СД2 у пожилых людей, опубликованные в 2003 г. Американским гериатрическим обществом [17]. Осуществление руководящих принципов у немощных пожилых пациентов с СД в конечном счете привело к резкому повышению гликемического контроля и снижению частоты

гипогликемии. Тем не менее, риск гипогликемии, связанный с госпитализацией в отделение неотложной помощи, возрос более чем в 2 раза на ранней стадии внедрения рекомендаций [18].

Руководство Департамента по делам ветеранов Минобороны США предлагает подход к стратификации риска, основанный на физиологическом возрасте пациента или наличии и выраженности у него микрососудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. Эти принципы предполагают следующие цели: уровень $HbA_{1c} < 7\%$ для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет без серьезных сопутствующих заболеваний и отсутствием тяжелых микрососудистых осложнений; показатель $HbA_{1c} < 8\%$ для больных с продолжительностью жизни 5–10 лет и умеренной коморбидностью, если микрососудистые осложнения отсутствуют; показатель $HbA_{1c} 8–9\%$ при ожидаемой продолжительности жизни < 5 лет и наличии тяжелых микрососудистых осложнений [19].

F. Ismail-Beigi и соавт. (2011), опубликовав результаты клинических исследований, предложили индивидуальные гликемические цели у пожилых людей с СД2. Авторы пришли к выводу, что наиболее интенсивный гликемический контроль возможен у пациентов, имеющих высокую мотивацию, являющихся приверженцами строгого достижения целей и обладающих отличными возможностями самообслуживания и самоконтроля. Менее строгий уровень контроля гликемии ($HbA_{1c} \sim 8\%$) должен быть ориентирован на пациентов, которые не столь мотивированы и ассоциируются с ограниченным пониманием, плохими возможностями ухода за собой и слабой социальной поддержкой [20].

Международная ассоциация геронтологии и гериатрии, Рабочая группа Европейской ассоциации по изучению СД пожилых людей, а также Международная группа экспертов в области СД опубликовали рекомендации (2012) лечения СД у пожилых людей с четким акцентом на избежание гипогликемии. Хотя была предложена цель держать уровень HbA_{1c} в диапазоне 7,0–7,5%, окончательный результат должен зависеть от клинических проявлений заболевания. Для снижения риска развития гипогликемии ни один пациент не должен иметь уровень глюкозы в крови натощак менее 6,0 ммоль/л, а уровня гликемии ниже 5 ммоль/л следует строго избегать. Кроме того, сахароснижающая терапия не должна быть инициирована при уровне постпрандиальной гликемии ≥ 7 ммоль/л [21].

К. Major и соавт (2013) привели весомые доказательства пользы физических упражнений у пожилых людей, демонстрируя лучшую компенсацию заболевания у наиболее активных пациентов и рекомен-

дую пересмотреть терапевтические цели у пожилых больных СД, особенно с когнитивными нарушениями или деменцией, где значение от 8 до 9% для HbA_{1c} представляется неплохим компромиссом [22].

Лечение СД2 у пожилых пациентов

Поскольку население в целом во всем мире стареет, эффективное и безопасное лечение пожилых больных СД2 представляется все более важным в клинической практике. У этих пациентов до начала сахароснижающей терапии должны тщательно оцениваться функциональные, психические и гериатрические расстройства с последующим регулярным контролем в дальнейшем [23].

Относительная скудность материалов о фармакотерапии СД2 у пожилых людей вызывает необходимость выработки клинических рекомендаций по их лечению, так как большинство руководств не включают в себя конкретных инструкций о приоритетах коррекции у них углеводного обмена [24].

Наличие множества сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов и опасность интенсивной терапии СД нередко перевешивают ожидаемые выгоды. Ретроспективное исследование S. Deletre (2016) 257 больных СД, госпитализированных в гериатрическую клинику, показало у них крайне высокую частоту полипрагмазии и свидетельствует о необходимости пересмотреть практику в отношении определения индивидуальных целей лечения [25].

Поиск публикаций в базе PubMed с 1947 по 2013 гг. с использованием ключевых слов «гериатрия», «пожилой возраст», «СД2», включающий оригинальные исследования, клинические обзоры и рекомендации, показал, что существует ряд предложений по достижению гликемических целей у большинства пожилых людей с СД2 без коморбидной патологии, однако необходимы менее жесткие принципы, например у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни и эпизодами тяжелой гипогликемии [26].

Большинство пожилых людей с СД2 с мультиморбидной патологией имеют серьезные функциональные ограничения. Полипрагмазия у таких пациентов — явление частое и опасное. В частности, при проведении сахароснижающей терапии должны быть тщательно взвешены риски, ассоциированные с гипогликемией и наличием коморбидных заболеваний. У таких пациентов метформин и глиптины являются препаратами первой линии; лечение агонистами глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и аналогами инсулина также может расширить спектр терапии [27].

Требования к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) у пожилых больных СД2: минимальный риск гипогликемии, отсутствие неф-

ро-, гепато- и кардиотоксичности; отсутствие взаимодействия с другими препаратами, удобство применения. Метформин не имеет ограничений по возрасту при условии его применения с учетом противопоказаний (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², сердечная недостаточность III–IV, острый коронарный синдром (ОКС)). Предпочтение имеют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идПП-4) как наиболее безопасные в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии ХБП. Препараты СМ пожилым больным следует назначать с осторожностью из-за увеличения риска гипогликемии по мере старения; прием СМ начинают с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте; глибенкламид не рекомендован лицам старше 60 лет (рекомендация ВОЗ, 2012). И *иSGLT2* применяются с осторожностью, их не следует применять с диуретиками вследствие опасности развития гиповолемии и ортостатической гипотонии. Тиазолидиндионы (ТЗД) пожилым пациентам не показаны [1].

P. Bramlage и соавт. (2012) изучали особенности лечения препаратами СМ у пожилых пациентов. В целом у 10,7% из них отмечались гипогликемии любой степени тяжести в течение 12 мес до включения в исследование, наблюдалась более высокая частота гипогликемии у пожилых людей после корректировки значений HbA_{1c}, гликемии натощак и постпрандиальной (OR 1,68; 95% ДИ 1,16–2,45). Это оказалось особенно значимо для эпизодов гипогликемии, протекающих бессимптомно (OR 1,74, 95% ДИ 1,05–2,89). В многофакторной модели развития инсульта/транзиторной ишемической атаки, наличия сердечной недостаточности, клинически значимой депрессии именно применение СМ было ассоциировано с эпизодами гипогликемии. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенный риск развития гипогликемии даже при сопоставимом с молодыми пациентами гликемическом контроле. Авторы полагают, что бессимптомную гипогликемию не следует брать в расчет как не играющую значимой клинической роли, но подтверждающую дисбаланс вегетативной нервной системы [28].

Метформин представляет собой препарат первой линии сахароснижающей терапии, редко ассоциирующийся с развитием гипогликемии. Когда адекватный контроль глюкозы требует его сочетания с другими ПССП или альтернативной монотерапией, применение *идПП4*, *аГПП1*, *иSGLT2* или аналогов инсулина может оказаться предпочтительнее СМ или традиционных инсулинов [29].

Распространенность СД2 увеличивается с возрастом, достигая 30% у людей старше 75 лет. Приори-

тетом лечения является избегание гипогликемии, учитывая повышенный риск ее развития у таких больных. Это ситуация, в которой выгода интенсивного гликемического контроля практически отсутствует, таким образом, профилактика побочных эффектов лечения становится на первое место, и цели гликемического контроля должны быть менее строгими, чем в общей популяции (уровень HbA_{1c} >7%), а сахароснижающие препараты должны обладать низким риском развития побочных эффектов и хорошей переносимостью. ИДПП-4 особенно подходят этой возрастной группе при использовании в комбинации с метформином или в качестве препарата первой линии, если метформин противопоказан [30].

Преимущества интенсивного гликемического контроля должны соотноситься с сопутствующими рисками. Пальму первенства в лечении СД у пожилых пациентов следует отдать ИДПП-4, агПП-1 и ингибиторам SGLT-2, которые эффективно понижают уровень HbA_{1c}, обладают низким риском гипогликемии и имеют нейтральный или отрицательный эффект на массу тела [31].

Существуют клинические аспекты, затрудняющие лечение СД у пожилых людей, имеющих когнитивные расстройства, инвалидность и различные гериатрические синдромы. У пожилых людей для достижения адекватного метаболического контроля требуется усиление уже существующей полипрагматии, что ассоциируется с риском развития побочных эффектов, связанных с метаболизмом лекарственных препаратов при возрастных изменениях [32].

В настоящее время 42% населения США в возрасте 65 лет и старше страдают СД. Целью проведенного F. W. Germino (2011) обзора было обсуждение эффективности и переносимости у них терапии СД2. Проведен поиск в базах данных PubMed и EMBASE с 1977 по 2010 гг. с использованием ключевых слов «гериатрические пациенты», «пожилой возраст», «СД», названий ПССП, в который включались статьи с результатами клинических исследований, обзоров или мета-анализов. У исследуемых отмечалось снижение уровня HbA_{1c} в диапазоне от 0,6% до 2%, при этом наблюдались различные нежелательные явления (НЯ) для метформина, ТЗД, СМ, глинидов и агПП-1. Распространенность гипогликемии высока у секретогогов: СМ и глинидов (20% для глибенкламида или глипизиды, 16% для репаглинида). Лечение ТЗД ассоциировалось с повышенным риском развития сердечной недостаточности (скорректированное отношение = 1,60; 95% ДИ 1,21–2,10, $p < 0,001$) по сравнению с другими ПССП. Неблагоприятные желудочно-кишечные события чаще встречались при лечении метформином (38% больных). Лечение лираглутидом и эксенатидом ассоцииро-

валось со снижением массы тела ~3 кг и низким риском развития гипогликемии (4% у эксенатида в дозе 10 мкг; ~5% у лираглутида в дозировках 1,2 или 1,8 мг) [33].

Ретроспективное исследование, проведенное H. Fu и соавт. (2012), оценивало частоту применения четырех наиболее часто назначаемых ССП и их эффективность в течение 2 лет после инициации терапии. В США изучалось использование инсулина, СМ, агПП-1 и ИДПП-4 с акцентом внимания на пациентах с СД старше 65 лет, хотя более молодые также включались с целью сравнения. Критериям включения отвечали 77 440 пациентов. Средний исходный уровень HbA_{1c} для пациентов ≥65 лет составил: для лечения инсулином — 7,7%; $n = 3311$, СМ — 7,0%; $n = 5706$, агПП-1—7,1%; $n = 260$ и ИДПП — 7,1%; $n = 1096$. У пожилых пациентов отмечался хороший гликемический контроль при иницировании терапии по сравнению с более молодыми. Большей части пациентов пожилого возраста назначали СМ (56%) и инсулин (34%) по сравнению с агПП-1 (3,4%) и ДПП4 (12%), несмотря на связанный с этим риск развития гипогликемии. Пациенты, у которых иницировалось лечение инсулином и СМ, продемонстрировали более устойчивый гликемический контроль по сравнению с агПП-1 и ДПП4. Большинству пожилых пациентов с СД2 была начата терапия СМ и инсулином при относительно низких уровнях HbA_{1c}; эта практика не полностью согласуется с опубликованными рекомендациями [34].

Существует много факторов, осложняющих лечение СД у пожилых людей, в том числе когнитивные расстройства, инвалидность и гериатрические синдромы, такие как остеопороз, недержание мочи и боли. В представленном A. M. Abbatecola и соавт. (2008) обзоре обсуждались эффекты старения на метаболический контроль у пожилых пациентов с СД2 с акцентом внимания на современные методы лечения. В частности, отмечались эффективность и безопасность агПП-1 и ИДПП-4 в виде монотерапии или в комбинации с другими пероральными препаратами. Существуют убедительные доказательства того, что использование ИДПП-4 дает неоспоримые преимущества в лечении пожилых людей. Клинические данные свидетельствуют о том, что ИДПП-4 вилдаглиптин и ситаглиптин особенно подходят для ослабленных пожилых пациентов из-за хорошей переносимости препаратов, они не имеют желудочно-кишечных НЯ, наблюдаемых у метформина и ингибиторов альфа-глюкозидазы и обладают низким риском гипогликемии [35].

Исследования инкретиновой терапии позволяют предположить, что получающие ее пожилые пациенты могут достичь аналогичных терапевтических

целей, что и молодые, при этом сохраняется крайне низкий риск гипогликемии [36].

В Испании почти треть людей старше 75 лет страдают СД2, и лишь в 10% случаев СД у них диагностирован. М. А. Fernández, изучив данную популяцию (2014), полагает, что ИДПП-4 являются препаратами выбора у пожилых вследствие низкого риска гипогликемии и безопасности, но перед началом лечения наряду с функциональным и когнитивным статусом пациента необходимо оценивать соотношение риск/польза [37].

Существуют различия в эффективности агПП-1 и идПП-4. Проведенный мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих лечение плацебо и инкретиновой терапии, показал, что большее снижение уровня HbA_{1c} отмечается при лечении агПП-1, чем идПП-4 (~1,0% против 0,6–0,8%). Лечение агПП-1 приводит к большему снижению массы тела по сравнению с идПП-4 [38], что ассоциируется с большей удовлетворенностью пациентов по сравнению с идПП, а оба вида терапии обладают низким риском развития гипогликемии [39].

Целью обзора, представленного S. Halimi и соавт. (2010), являлось изучение проблем управления СД2 у пожилых людей с акцентом на профилактику гипогликемии и роли в этом идПП-4 вилдаглиптина. Поиск в базе данных PubMed, проведенный с 2003 по 2010 гг., показал, что снижение уровня HbA_{1c} на такой терапии у пациентов пожилого возраста является не менее эффективным по сравнению с более молодыми и достигается с минимальным риском развития гипогликемии. СД2 у пожилых людей ассоциирован с относительной гипергликемией и высокой постпрандиальной гликемией, но лечение вилдаглиптином устраняет оба этих дефекта. Вилдаглиптин улучшает способность альфа- и бета-клеток адекватно реагировать на изменения уровня глюкозы в плазме крови. В условиях гипергликемии это приводит к снижению секреции глюкагона и постпрандиальных экскурсий глюкозы крови, при этом в условиях низкого уровня глюкозы хорошо сохраняется защитный ответ глюкагона [40].

I. Tasci и соавт. (2013) провели проспективное наблюдательное исследование небольшой группы лиц пожилого возраста ($n = 10$) с целью изучения у них когнитивной функции, которые получали терапию вилдаглиптином в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином. За средний период наблюдения 11 мес существенных изменений когнитивной функции у них выявлено не было [41].

24-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование линаглиптина в дозе 5 мг/сут у 241 больного в возрасте более 70 лет с СД2 с недостаточным контролем лечения мет-

форминном, СМ и/или инсулином, проведенное A. Barnett и соавт. (2012), продемонстрировало среднее снижение уровня HbA_{1c} на 24-й неделе до -0,64% ($p < 0,0001$). Хотя гипогликемия в группе линаглиптина выявлялась чаще, чем в группе плацебо (24,1% против 16,5% соответственно), разница не оказалась статистически значимой. Эпизоды гипогликемии отмечались преимущественно у пациентов, получающих терапию инсулином и/или СМ. Таким образом, добавление линаглиптина оказалось эффективным у пожилых пациентов с неадекватно контролируемым СД2; тем не менее, при комбинации линаглиптина с инсулином или СМ необходимо снизить их дозу, чтобы уменьшить риск гипогликемии [42].

24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах оценивало монотерапию ситаглиптином у 206 пожилых пациентов с СД2. Пациенты получали ситаглиптин в дозе 50 или 100 мг (в зависимости от функции почек) или плацебо. Средний возраст пациентов составил 72 года, средний исходный уровень HbA_{1c} — 7,8%. Среднее изменение уровня HbA_{1c} у пациентов с исходным $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ составило -1,6% ($p = 0,043$). Средние уровни гликемии быстро снижались после начала терапии, значительное улучшение наблюдалось уже на 3-й день лечения; случаев гипогликемии не регистрировалось, препарат хорошо переносился пожилыми пациентами [43].

Анализ объединенных данных трех рандомизированных двойных слепых исследований 373 пожилых людей в возрасте старше 65 лет оценивал эффекты ситаглиптина по сравнению с глипизидом или глимепиридом в комбинации с метформином или диетой. Через 30 нед уровни HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии уменьшились в обеих группах без каких-либо статистически значимых различий. Тем не менее, частота гипогликемии среди пожилых пациентов была достоверно ниже в группе ситаглиптина, чем в группе СМ (6,2% против 28,2%; $p < 0,001$) [44].

При лечении комбинацией ситаглиптин/метформин масса тела пациента остается нейтральной, отмечается невысокий риск гипогликемии. Тем не менее, существует риск развития лактацидоза, поэтому метформинсодержащие препараты следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени и лиц в возрасте >80 лет. Кроме того, у пациентов, принимающих ситаглиптин, должен учитываться риск развития панкреатита [45].

Эффективность и безопасность саксаглиптина у пациентов в возрасте <65 лет ($n = 351$) и лиц в возрасте 65 лет и старше ($n = 104$) оценивалась в плацебо-контролируемом исследовании препарата,

применяемого в качестве монотерапии и комбинации с инсулином или инсулина с метформином. На 24-й неделе параметры HbA_{1c} , гликемии натощак и постприандиальной гликемии оказались одинаковыми для обеих возрастных групп, эпизодов гипогликемии не отмечалось, пациенты пожилого возраста не прекратили исследование из-за побочных эффектов [46].

Лечение линаглиптином показало одинаковую эффективность у пожилых пациентов по сравнению с молодыми диабетиками без существенного риска развития у них гипогликемии. Требования, предъявляемые к коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек, различаются у различных инкретинов, при этом не требуется корректировка дозы у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью [47].

Почечная недостаточность довольно часто встречается у пожилых пациентов с СД2 и может способствовать развитию гипогликемии. Многие ССП противопоказаны или требуют корректировки дозы у пациентов с нарушением функции почек. Линаглиптин — единственный ИДПП-4, имеющий внепочечные пути элиминации и, следовательно, не требующий какой-либо коррекции дозы у пациентов пожилого возраста с заболеваниями почек. Результаты недавнего исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности линаглиптина у пациентов с СД2 в возрасте от 70 лет и старше, констатировали безопасность и эффективность препарата [48].

Обзор клинических вопросов, проведенный С. L. Triplitt (2012) и посвященный коррекции гликемии у пожилых пациентов с длительным СД, показал, что, несмотря на частое применение у них инсулина, данные последних лет демонстрируют, что агПП-1 могут использоваться в сочетании с ним для пациентов, не достигших гликемических целей, уменьшая дозу вводимого инсулина и обуславливая тем самым низкий риск гипогликемии и возможное снижение массы тела [49].

Ни экзенатид, ни лираглутид не рекомендуются в качестве первой линии терапии у пожилых пациентов с недостаточным гликемическим контролем. Специальный анализ объединенных данных 16 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 12–30 нед, которые включали 2067 пациентов с СД2, получавших экзенатид (10 мг 2 раза в день), продемонстрировали сопоставимое улучшение гликемического контроля у пациентов в возрасте <65 лет ($n = 1613$), а также лиц в возрасте от 65 лет и старше ($n = 454$); среднее снижение HbA_{1c} составило $-0,9\%$ у молодых пациентов и $-1,0\%$ у больных пожилого возраста ($p < 0,0001$). Гипогликемия наиболее часто отмечалась

среди пациентов, принимающих препараты СМ (возраст <65 лет, 27,7%; 65 лет и старше, 30,2%), в отличие больных, не получающих такой терапии (возраст <65 лет, 4,0%; 65 лет и старше, 1,2%) [50].

Обобщенный анализ шести рандомизированных исследований, проведенный В. W. Bode (2011), сравнил эффекты лираглутида (1,2 или 1,8 мг) и плацебо у пациентов с СД2 в возрасте <65 лет ($n = 2231$) и больных в возрасте >65 лет ($n = 552$). После 26 нед лечения лираглутидом пациентов в возрасте 65 лет и старше уровень HbA_{1c} снизился на $-1,35\%$ на дозе 1,8 мг и $-1,32\%$ при 1,2 мг по сравнению с плацебо ($-0,45\%$). У пациентов <65 лет уровень HbA_{1c} снизился на $-1,39\%$ и $-1,31\%$ соответственно, в то время как у пациентов, получавших плацебо, — на $0,21\%$ (все $p < 0,05$). Лираглутид снижал постприандиальную гликемию в обеих дозировках для обеих возрастных групп по сравнению с плацебо (все $p < 0,0001$). Доля пациентов с легкой гипогликемией (уровень глюкозы в плазме <56 мг/дл) была низкой (4–15%) и в целом сопоставима для обеих групп, получающих лираглутид. Из шести пациентов, сообщивших о развитии тяжелой гипогликемии, все получали лираглутид в дозе 1,8 мг в дополнение к СМ и были старше 65 лет [51].

Данные шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы оценивали эффективность и безопасность агПП-1 ликсисенатида (20 мг/сут) у 379 больных в возрасте от 65 лет и старше. Во всех исследованиях наблюдалось сопоставимое снижение уровня HbA_{1c} у пациентов в возрасте <65 лет и пожилого возраста. Частота симптоматической гипогликемии варьировала в зависимости от фонового лечения и была сопоставима между ликсисенатидом и плацебо; не наблюдалось значимых различий между молодыми пациентами и лицами в возрасте от 65 до 75 лет [52].

Неоднозначные, а порой и противоречивые данные существуют в отношении применения пиоглитазона (ПИО) у пожилых пациентов. Анализ, проведенный R. Rajagopalan и соавт. (2006) для оценки влияния моно- и комбинированной терапии ПИО на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов в возрасте более или равном 65 лет с СД2 в течение года, основывался на результатах четырех многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах. В них включались пациенты в возрасте до 75 лет с плохо контролируемым СД2, значение HbA_{1c} исходно составило от 7,5% до 11,0%, а также регистрировался стабильный или ухудшившийся гликемический контроль в течение не менее 3 мес. Определялись уровни HbA_{1c} , глюкозы в плазме натощак и параметры липидов (холестерин липо-

протеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин ЛПНП, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХС), соотношение ХС/ЛПНП, а также свободные жирные кислоты (СЖК)). Исследовались данные 891 пациента пожилого возраста (69,1–69,8 лет): 282 получали ПИО, 123 — метформин, 142 — СМ, 105 — СМ + ПИО, 107 — СМ + метформин, 63 — метформин + ПИО и 69 — метформин + СМ. Через 52 нед лечения скорректированное среднее значение ЛПНП при монотерапии составило 17,95% (1,11) для ПИО, 10,71% (1,70) — для метформина, 5,17% (1,51) — для СМ (оба $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированный средний процент изменения ЛПНП составил 16,77% (1,84) при терапии СМ + ПИО по сравнению с 7,87% (1,75) для СМ с метформином ($p < 0,05$) и 16,34% (2,34) для комбинации метформин + ПИО по сравнению с 0,11% (2,19) для комбинации метформин + СМ ($p < 0,05$). Скорректированные изменения ЛПНП при монотерапии составили 7,00% (1,28) для ПИО, –0,68% (1,91) для метформина и –6,77% (1,73) для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее процентное изменение ЛПНП оказалось статистически значимо для комбинации метформин + ПИО по сравнению с терапией метформин + СМ (13,62% [2,69] против –4,32% [2,58] соответственно, $p < 0,05$). Скорректированное среднее процентное изменение для ТГ было статистически значимо для комбинации метформин + ПИО по сравнению со схемой метформин + СМ (–10,93% [4,44] против 8,37% [4,15] соответственно, $p < 0,05$). Скорректированные изменения среднего процента для ХС при монотерапии составили 6,16% (0,88) для ПИО, –1,77% (1,35) для метформина и –6,90% (1,19) для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее изменение для ХС составило 2,67% (1,45) для терапии СМ + ПИО по сравнению с –1,40% (1,39) для комбинации СМ + метформин ($p < 0,05$) и 7,89% (1,85) для комбинации метформин + ПИО по сравнению с –1,19% (1,73) для комбинации метформин + СМ ($p < 0,05$). Различия в соотношении ХС: ЛПНП между группами не были существенными. Скорректированные средние изменения уровня СЖК при монотерапии составили –0,14 (0,02) ммоль/л для ПИО, –0,001 (0,03) ммоль/л для метформина и –0,07 (0,02) ммоль/л для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее изменение уровня СЖК оказалось статистически значимо при комбинации СМ + ПИО по сравнению с терапией СМ + МЕТ (–0,12 [0,03] против 0,06 [0,03] ммоль/л, $p < 0,05$). Монотерапия ПИО ассоциировалась с низкой частотой гипогликемии (1,4%) среди 7 групп лечения. Группа СМ + ПИО имела самый высокий уровень прироста массы тела

(4,8%). Частота смертельных случаев составила $<2\%$ во всех группах; неблагоприятных событий, связанных со смертью и ассоциированных с исследуемым препаратом, не отмечалось. Во всех исследованиях ПИО эффективно воздействовал на гликемические и липидные параметры в течение 52 нед и хорошо переносился больными; эти эффекты были сопоставимы с таковыми в общей популяции [53].

Ингибиторы SGLT2, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивающие выделение глюкозы с мочой, также обладают низким риском развития гипогликемии. Общим неблагоприятным эффектом иSGLT2 является увеличение числа инфекций урогенитального тракта, следовательно, необходима особая осторожность у пожилых пациентов с повышенным риском таких инфекций и недержанием мочи [54].

26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы показало эффективность и хорошую переносимость лечения канаглифлозином 716 пациентов возрасте 55–80 лет с СД2. Лечение канаглифлозином в дозе 100 и 300 мг снижало уровень HbA_{1c} за 26 нед (–0,60%, –0,73% и –0,03% соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Канаглифлозин в любой дозировке снижал массу тела, постпрандиальную гликемию и систолическое АД. Тем не менее, обе дозы канаглифлозина ассоциировались с более высокой частотой инфекций мочевыводящих путей, в том числе грибковых, а также документально подтвержденной гипогликемией по сравнению с плацебо. Для пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, генитальные грибковые инфекции регистрировались у 3,2% мужчин и 15,4% женщин по сравнению с 0% мужчин и 2,1% женщин в группе плацебо. У получавших препарат в дозе 300 мг это НЯ явление было зарегистрировано у 6,2% мужчин и 11,2% женщин [55].

С ростом мониторинга гликемии у пожилых людей отмечается высокий риск развития осложнений, включая ятрогенную гипогликемию. D. Graillot и соавт (2012) полагают, что у таких пациентов инсулинотерапия должна быть предпочтительной [56].

Инсулин является наиболее эффективным сахароснижающим препаратом при правильном подборе дозировки, но наблюдается общая тенденция к его осторожному использованию во всех возрастных группах, в том числе пожилых людей [57]. Последние данные свидетельствуют о том, что пациенты, ведущие активный образ жизни в возрасте 70 лет и старше, могут достичь того же уровня гликемии при лечении инсулином, что и молодые [58]. Аналоги инсулина предпочтительнее человеческого инсулина, так как имеют более мягкий фармакоки-

нетический профиль и ассоциированы с более низкой частотой гипогликемии [59]. Совокупный анализ данных пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 2695 пациентов с недостаточным контролем СД2 ПССП позволяет предположить, что добавление инсулина гларгин улучшало показатели HbA_{1c} ($p < 0,001$) и гликемии натощак ($p < 0,001$) по сравнению с инсулином НПХ у пациентов в возрасте 65 лет и старше, в то время как у более молодых пациентов (менее 65 лет) аналогичные результаты наблюдались при лечении обоими видами инсулина. В целом у получающих инсулин гларгин и НПХ частота ночной (но не дневной) или тяжелой гипогликемии была достоверно ($p < 0,05$) выше у пожилых людей по сравнению с молодыми. Хотя пациенты в возрасте менее 65 лет, получающие гларгин, имели значительно более низкую частоту ночной и тяжелой гипогликемии по сравнению с получающими инсулин НПХ, различий в ее частоте среди пациентов старше 65 лет не отмечалось [60].

Анализ трех рандомизированных открытых исследований продолжительностью 22–26 нед, в которых приняли участие 1296 пациентов с плохо контролируемым СД2, получавших инсулины детемир и НПХ, разделенных на группы до и старше 65 лет, показал, что средние изменения уровней HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии были схожими для обеих возрастных групп. ОР гипогликемии был значительно ниже для получающих детемир, но ОР ночных гипогликемий был статистически достоверно ниже для пациентов в возрасте младше 65 лет, получающих детемир [61].

При применении инсулинов ультрадлительного действия в клинической практике отмечается достоверно более низкий риск гипогликемии, чем у получающих базальные аналоги инсулина, что является предпочтительным для пациентов пожилого возраста. В частности, инсулин деглудек демонстрирует стабильный эффект снижения уровня гликемии при введении раз в сутки. «Гладкие» фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов ультрадлительного действия могут уменьшить частоту и амплитуду колебаний глюкозы, тем самым снижая частоту и тяжесть приступов гипогликемии [62]. Результаты рандомизированного открытого исследования 3-й фазы и мета-анализа позволили предположить, что инсулин деглудек позволяет достичь лучшего гликемического контроля по сравнению с инсулином гларгин и более низкой частотой ночной гипогликемии [63]. Мета-анализ семи рандомизированных открытых исследований 3-й фазы инсулина деглудек у пациентов в возрасте старше 65 лет с СД1 или СД2 подтвердил, что частота ночных гипогликемий оказалась существенно ниже

(на 35%) у пациентов, получавших деглудек по сравнению с гларгином [64], что побудило как пациентов, так и врачей осуществлять жесткий целевой контроль гликемии. Инсулин деглудек хорошо переносится и может представлять собой важный компонент лечения пациентов пожилого возраста [65].

Пожилые люди отличаются относительной неспособностью переносить неблагоприятные эффекты пероральных противодиабетических средств. Клинические данные показывают, что применение препаратов СМ связано с большим риском развития гипогликемии, в то время как ингибиторы метформина и альфа-глюкозидазы связаны с повышенным риском развития побочных желудочно-кишечных эффектов [66].

Обзор баз данных MEDLINE, проведенный в период с января 1966 по сентябрь 2009 гг. использованием таких ключевых слов, как «СД2», «пожилые», «гериатрия», «лечение» и названий всех ССП, в который включались данные мета-анализов, рандомизированных контролируемых исследований лечения, а также основанные на фактических данных экспертные мнения, показал следующее. У пациентов с избыточным весом метформин был связан со снижением риска смертности от всех причин и инсульта по сравнению с инсулином и СМ. Тем не менее, пожилые пациенты с гипотрофией или недостаточной массой тела и застойной сердечной недостаточностью, почечной или печеночной недостаточностью или обезвоживанием не подлежат терапии метформином. У пожилых людей по сравнению с молодыми риск развития гипогликемии при терапии стимуляторами секреции инсулина увеличивается на 36%; однако он уравнивается обширным клиническим опытом применения этих препаратов у гериатрической когорты. Лечение ТЗД следует избегать у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, они абсолютно противопоказаны при ее классах II–IV, ассоциируются с периферическими отеками и уменьшением минеральной плотности костной ткани у женщин. Эффективно использование ИДПП4, хотя требуется коррекция дозы у страдающих почечной недостаточностью. На практике серьезные желудочно-кишечные побочные эффекты ограничивают применение ингибиторов альфа-глюкозидазы. Существуют немногочисленные данные о применении экзенагида у пожилых, который представляется полезным у пациентов с ограниченной подвижностью и избыточной массой тела и не рекомендуется для больных с пониженной массой тела и клиренсом креатинина <30 мл/мин. Большинству пациентов в конечном счете требуется назначение инсулина, хотя из-за риска развития гипогликемии и связан-

ных с ней заболеваний лишь осторожное его использование является оправданным [67].

Для того чтобы оценить и сравнить риск НЯ, связанных с использованием метформина, СМ и ТЗД у пациентов в возрасте ≥ 65 лет в реальных условиях, С. V. Asche и соавт. (2008) изучили электронную базу данных за период с 1996 по 2005 гг. Пациенты, получающие ПССП, наблюдались в течение 395 дней после начала терапии метформином, СМ или ТЗД. Анализировались НЯ, а также ассоциированные с ними риски, которые оценивались и корректировались с учетом исходных характеристик. В общей сложности в исследовании приняли участие 5438 пациентов (средний возраст 73,2 года, 56,1% женщин). В течение периода наблюдения 12,5% пациентов имели НЯ (8,3% на метформине, 13,9% на СМ и 19,8% на ТЗД). Получающие СМ (отношение шансов [OR] 1,74; 95% ДИ 1,41–2,13) и ТЗД (OR 2,86; 95% ДИ 2,23–3,65) оказались более склонны испытывать НЯ, чем получающие метформин. Среднее время развития НЯ для метформина (175 дней) было меньшим, чем для СМ или ТЗД (192 и 201 дней соответственно). Наиболее распространенными НЯ явились боли в животе при терапии метформином (42,3%) и увеличение веса $>4,5$ кг для СМ (63,2%) и ТЗД (68,2%). Гипогликемия развилась в 2,6% и 2,2% у получающих СМ и ТЗД. У гериатрических пациентов в реальных условиях отмечался ряд НЯ на терапии метформином, СМ и ТЗД, но показатели отличались от полученных в клинических исследованиях, в частности в отношении увеличения веса и развития гипогликемии. Лактацидоз отмечался

в большем проценте случаев у получающих метформин в сравнении с данными клинических исследований; в отношении болей в животе, диареи, тошноты, рвоты и расстройств желудка результаты оказались одинаковыми. НЯ, связанные с терапией СМ, оказались в том же диапазоне, что и в клинических исследованиях в отношении увеличения веса, но встречались реже в отношении гипогликемии, головокружений и головных болей. НЯ, связанные с терапией ТЗД, в представленном анализе встречались чаще, чем в клинических исследованиях, и с той же частотой в отношении увеличения веса и повышения активности печеночных ферментов, но реже для гипогликемии и отеков [68].

Таким образом, терапевтические цели лечения пожилых пациентов с СД2 остаются до конца не отработанными. Гипогликемические состояния однозначно представляют наибольшую опасность у таких людей. Мы полагаем, что пожилых пациентов, исходя из поставленных целей, следует разделить на две группы: с интенсивным гликемическим контролем, имеющих удовлетворительные возможности самообслуживания и самоконтроля, и пациентов с низкой социальной мотивацией. Второй вариант — оценка состояния исходя из ожидаемой продолжительности жизни и наличия макро- и микрососудистых осложнений, коморбидной патологии и полипрагмазии. Предпочтение следует отдать инкретиновой терапии и аналогам инсулина ультрадлительного действия, наиболее полно отвечающим вопросам эффективности и безопасности у пожилых больных.

Список литературы/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова. 8-й выпуск. М., 2017, 112 с./Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Ed by I. I. Dedov. 8th ed. Moscow, 2017, 112 p. (In Russian).
2. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J. Treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140 (3): 134.e1–134.e12. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.10.003
3. Pratley RE, Heller SR, Miller MA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older adult: a review. *Endocr Pract*. 2014 Jul;20 (7):722–36. DOI: 10.4158/EP13192.RA
4. Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. Treating diabetes mellitus in older and oldest old patients. *Curr Pharm Des*. 2015; 21 (13): 1665–71. DOI: 10.2174/1381612821666150130120747
5. Budyono C, Setiati S, Purnamasari D, Rumende CM. The Proportion of Orthostatic Hypotension and Its Relationship with HbA1c Levels in Elderly Patients with Diabetes. *Acta Med Indones*. 2016 Apr; 48 (2): 122–8. <http://www.inaactamedica.org/archives/2016/27550881.pdf>
6. Mitrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15 (1): 19–29. DOI: 10.2174/1570161114666160822154816
7. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34 (5):1164–70. DOI: 10.2337/dc10-1915.
8. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301 (15):1565–72. DOI: 10.1001/jama.2009.460
9. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging*. 2008;25 (11):913–25. DOI: 10.2165/0002512-200825110-00002
10. Hanefeld M, Ganz X, Nolte C. Hypoglycemia and cardi-

- ac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2. Herz. 2014 May;39 (3):312–9. doi: 10.1007/s00059–014–4086–1
11. Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. Can J Diabetes. 2016 Feb; 40 (1): 66–72. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.10.004
12. Nguyen HT, Arcury TA, Grzywacz JG, Saldana SJ, Ip EH, Kirk JK, et al. The association of mental conditions with blood glucose levels in older adults with diabetes. Aging Ment Health. 2012;16 (8):950–7. DOI: 10.1080/13607863.2012.688193
13. Nandipati S, Luo X, Schimming C, Grossman HT, Sano M. Cognition in non-demented diabetic older adults. Curr Aging Sci. 2012; 5 (2): 131–5. DOI: 10.2174/1874609811205020131
14. Boels AM, Hart HE, Rutten GE, Vos RC. Personalised treatment targets in type 2 diabetes patients: The Dutch approach. Prim Care Diabetes. 2017 Feb; 11 (1): 71–7. DOI: 10.1016/j.pcd.2016.08.00
15. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012 Jan;124 (1):133–43. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2526
16. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2012. Diabetes Care. 2012;35 (Suppl 1): S11–S63.
17. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2013. Diabetes Care. 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66. DOI: 10.2337/dc13-S011
18. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic CI, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2011 Apr;59 (4):666–72. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2011.03362.x.
19. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Version 4.0. Washington, DC: Veterans Health Administration and Department of Defense; 2010.
20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med. 2011 Apr 19;154 (8):554–9. DOI: 10.7326/0003–4819–154–8–201104190–00007.
21. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012 Jul;13 (6):497–502. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.04.012.
22. Major K, Saiah L, Rubli E, Rochat S, Monod S, Büla C. Review in geriatric medicine 2012. Rev Med Suisse. 2013 Jan 9; 9 (368): 40–3.
23. Mitrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2017; 15 (1): 19–29. DOI: 10.2174/1570161114666160822154816
24. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012 Jan;124 (1):133–43. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2526
25. Deletre S, Coutaz M. Diabetes: glycemic targets and over-treatment in older patients. Rev Med Suisse. 2016 Mar 2;12 (508):461–4, 466
26. Thompson AM, Linnebur SA, Vande Griend JP, Saseen JJ. Glycemic targets and medication limitations for type 2 diabetes mellitus in the older adult. Consult Pharm. 2014 Feb; 29 (2): 110–23. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.110
27. Zeyfang A. Individualized diabetes therapy in older persons]. Internist (Berl). 2016 May; 57 (5): 502–7. DOI: 10.1007/s00108–016–0039–5
28. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. Cardiovasc Diabetol. 2012 Oct 6;11:122. DOI: 10.1186/1475–2840–11–122
29. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care. 2008 Nov;31 (11):2086–91. DOI: 10.2337/dc08–1171
30. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez Mañas L. Differential characteristics of type 2 diabetes in the elderly. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016 Jan-Feb;51 (1):44–51. DOI: 10.1016/j.regg.2015.04.002
31. Freeman J. Hot Topics in Primary Care: Considerations in the Selection of Antihyperglycemic Therapy for Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Newer Therapies. J Fam Pract. 2015 Dec;64 (12 Suppl): S59–66
32. Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1: S35–40. DOI: 10.1016/S0168–8227 (09)70007–5
33. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther. 2011 Dec; 33 (12): 1868–82. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.020
34. Fu H, Curtis BH, Schuster DP, Festa A, Kendall DM. Treatment patterns among older patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. Diabetes Technol Ther. 2014 Dec; 16 (12): 833–9. DOI: 10.1089/dia.2014.0039
35. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. Drugs Aging. 2008;25 (11):913–25. DOI: 10.2165/0002512–200825110–00002
36. Clinicaltrials.gov. Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (Clinical trial identifier NCT00305604), 2013
37. Fernández MA. Treatment of older persons with diabetes. Semergen. 2014 May;40 Suppl 1:10–6. DOI: 10.1016/S1138–3593 (14)74382–5
38. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. Int J Clin Pharm. 2013 Apr;35 (2):159–72. DOI: 10.1007/s11096–012–9729–9
39. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Hosp Pract (1995). 2011 Feb;39 (1):7–21. DOI: 10.3810/hp.2011.02.369

40. Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26 (7):1647–56. DOI: 10.1185/03007995.2010.485881
41. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E, Safer U, Aydogdu A, Yilmaz BF, et al. Cognitive and functional influences of vildagliptin, A DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Sep;13 (3):256–63. DOI: 10.2174/18715303113139990037
42. Barnett A, Huisman H, Jones R, et al. Efficacy and safety of Linagliptin in elderly patients (≥ 70 Years) with type 2 diabetes [abstract 1017-P]. *Diabetes.* 2012;61: A260–A261.
43. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27 (5):1049–58. DOI: 10.1185/03007995.2011.568059
44. Shankar R, Engel S, Xu L, et al. Sitagliptin provides similar glycemic improvement with less hypoglycemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulfonylurea. *Diabetes.* 2012;61: A278.
45. St Onge EL, Miller S, Clements E. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *Pharm Ther.* 2012; 37 (12): 699–708.
46. Charbonnel B, Barnett A, Monyak J, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with insulin in elderly patients with type 2 diabetes [abstract 1048-P]. *Diabetes.* 2012; 61: A269.
47. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298 (2):194–206. DOI: 10.1001/jama.298.2.194
48. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging.* 2014 Jul 16;9:1109–14. doi: 10.2147/CIA.S62877
49. Triplitt CL. Managing diabetes in patients with diabetes of long duration. *Diabetes Educ.* 2012 Jul-Aug;38 (4 Suppl):23S-30S; quiz 31S. DOI: 10.1177/0145721712449390
50. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Anderson PW. Exenatide twice daily: analysis of effectiveness and safety data stratified by age, sex, race, duration of diabetes, and body mass index. *Postgrad Med.* 2012 Jul;124 (4):21–32. DOI: 10.3810/pgm.2012.07.2567
51. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Dec;9 (6):423–33. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.09.007
52. Raccach D, Miossec P, Esposito V, Niemoeller E, Cho M, Gerich J. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (> 65 yr) and very elderly (≥ 75 yr) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal Phase 3 Program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Feb;31 (2):204–11. DOI: 10.1002/dmrr.2588
53. Rajagopalan R, Xu Y, Abbadessa M; Quartet Study Group. The effect of pioglitazone on glycemic and lipid parameters and adverse events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of four randomized trials. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Jun;4 (2):123–33. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2006.06.003
54. GLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:495–502. DOI: 10.1038/nrendo.2011.243.
55. Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995).* 2013 Apr;41 (2):72–84. DOI: 10.3810/hp.2013.04.1020
56. Graillot D, Quipourt V, Bouillet B, Petit JM, Manckoundia P. Type 2 diabetes in the elderly, which specific features?. *Rev Med Interne.* 2012 Oct; 33 (10): 575–9. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.06.001
57. Tanwani LK. Insulin therapy in the elderly patient with diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Feb;9 (1):24–36. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.006
58. Zafon C, Creus C. A comparison on insulin regimen treatment of elderly (> 70 years) and younger (< 70 years) type 2 diabetic patients in actual clinical practice. *Acta Diabetol.* 2013 Feb;50 (1):33–7. DOI: 10.1007/s00592–011–0289–6.
59. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct; 15 (6): 540–59. DOI: 10.4158/EP.15.6.540
60. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jan;60 (1):51–9. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2011.03773.x
61. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Nov;55 (11):1735–40. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2007.01414.x
62. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribell U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012 Aug;29 (8):2104–14. doi: 10.1007/s11095–012–0739-z
63. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15 (2):175–84. DOI: 10.1111/dom.12032.
64. Gough S, Ratner R, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Prospectively planned meta-analysis comparing hypoglycaemia rates of insulin degludec with those of insulin glargine in all patients and an elderly (> 65 year) subgroup [poster]. *European Association for the Study of Diabetes: October 1, 2012; Berlin, Germany.*
65. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rod-

bard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35 (12):2464–71. DOI: 10.2337/dc12-1205

66. Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A, Bustacchini S, Lattanzio F. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging*. 2009 Dec;26 Suppl 1:53–62. DOI: 10.2165/11534660-000000000-00000.

67. Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Dec; 7 (6): 324–42. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.12.002

68. Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-McWhorter L, Sheng X, Plauschinat CA. Evaluation of adverse events of oral antihyperglycemic monotherapy experienced by a geriatric population in a real-world setting: a retrospective cohort analysis. *Drugs Aging*. 2008; 25 (7): 611–22.

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН. E-mail: morgunov.Ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, professor of the Department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University. E-mail: morgunov.Ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>



ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.В.Сидоров, С.О.Степанов, М.В.Ложкин, Л.О.Петров, Л.А.Митина, О.В.Гуц, А.Г.Исаева

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

На сегодняшний день сложно представить медицинскую практику без современных визуализационных методов инструментальной диагностики. В это же время, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, две трети мировой популяции лишены таких возможностей. Ультразвуковая диагностика с внутривенным контрастированием (CEUS), требующая минимальных финансовых затрат и технического оснащения, обладает большим потенциалом исправить эту ситуацию. В настоящее время растет интерес к использованию эхографии с контрастным усилением с целью улучшения эффективности выявления очаговой патологии и точности дифференциальной диагностики, в том числе в хирургической гепатологии.

Хорошо известны трудности при планировании хирургической тактики у пациентов при метастатическом колоректальном раке печени (расхождение данных предоперационных методов лучевой диагностики о количестве и сегментарной локализации очагов в печени, вероятность наличия дополнительных очагов). Золотой стандарт диагностической оценки, сочетающий пальпацию печени и выполнение интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ), в настоящее время дополнен возможностью контрастного усиления в процессе интраоперационной эхографии.

В данной статье мы приводим описание метода ультразвуковой диагностики с внутривенным (в/в) контрастированием, проиллюстрировав возможности исследования клиническими случаями применения интраоперационной ультразвуковой диагностики с контрастным усилением у пациентов с метастатическим раком печени.

Наши впечатления о возможностях УЗИ с в/в контрастированием в интраоперационной диагностике опухолевых очагов у пациентов с метастатическим раком печени мы строим на этом небольшом опыте.

Ключевые слова:

CEUS, метастатический рак печени, интраоперационная диагностика, внутривенный контраст, Соноvue

Оформление ссылки для цитирования статьи

Сидоров Д.В., Степанов С.О., Ложкин М.В., Петров Л.О., Митина Л.А., Гуц О.В., Исаева А.Г. Первый российский опыт интраоперационной ультразвуковой навигации с контрастным усилением при выполнении резекций печени по поводу злокачественных опухолей. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 125-132. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-13

Для корреспонденции

Гуц Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: olyagoots@rambler.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF USING CONTRAST-ENHANCED INTRAOPERATIVE ULTRASONOGRAPHY (CE-IOUS) IN THE TREATMENT OF LIVER LESIONS

D.V.Sidorov, S.O.Stepanov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, L.A.Mitina, O.V.Guts, A.G.Isaeva

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

For today it is difficult to imagine medical practice without modern visualization methods of instrumental diagnostics. At the same time, according to the estimates of the World Health Organization, two-thirds of the world population is deprived of such opportunities. Ultrasound diagnostics with intravenous contrasting (CEUS), which requires minimal financial costs and technical equipment, has a great potential to remedy this situation. At present, there is a growing interest in the use of echography with contrast enhancement in order to improve the efficiency of detecting focal pathology and the accuracy of differential diagnosis, incl. in surgical hepatology.

Difficulties in planning the surgical tactics in patients with metastatic colorectal liver cancer are well known (discrepancy in the data of preoperative methods of radiation diagnosis about the number and segmental location of foci in the liver, the probability of additional foci). The “gold standard” of the diagnostic evaluation, which combines palpation of the liver and the performance of intraoperative ultrasound (IOUS), is now supplemented by the possibility of contrast enhancement during intraoperative echography.

In this article, we present a description of the method of ultrasound diagnostics with intravenous (IV) contrasting, illustrating the possibilities of investigation by clinical cases of intraoperative ultrasound diagnostics with contrast enhancement in patients with metastatic liver cancer.

Our impressions about the possibilities of ultrasound with intravenous contrast in the intraoperative diagnosis of tumor foci in patients with metastatic liver cancer we build on this little experience.

Keywords:

CEUS, metastatic liver cancer, intraoperative diagnosis, intravenous contrast, Sonoview

For citation

Sidorov D.V., Stepanov S.O., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Mitina L.A., Guts O.V., Isaeva A.G. First Russian experience of using Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography (CE-IOUS) in the treatment of liver lesions. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 125-132. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-13

For correspondence

Olga V. Guts, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia. E-mail: olyagoots@rambler.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 08.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

Контрастный препарат для ультразвукового исследования (УЗИ) представляет собой суспензию микропузырьков, окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF₆). Микропузырьки с газом обладают высоким коэффициентом отражения УЗ-волн, поэтому даже малое их количество способно вызвать значительное усиление Эхо-сигнала. Микропузырьки газа имеют стабильную оболочку, обеспечивающую длительный период полужизни, и размер, не превышающий 8 микрон (меньше эритроцита), что исключает риск эмболии капилляров, позволяет микропузырькам контраста преодолевать малый круг кровообращения и обеспечивает достаточно длительное и интенсивное контрастирование сосудистого русла на протяжении от 1 до 4 мин.

В отличие от контрастных препаратов для компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастные препараты для УЗИ являются веществами сосудистого русла и не проникают в интерстициальное пространство. Газ постепенно элиминируется из крови через легкие, оболочки микропузырьков метаболизируются в печени. Контрасты для УЗИ не обладают нефротоксичностью, аллергические реакции наблюдаются значительно реже, чем при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов [1, 2].

Предварительная подготовка пациента заключается в катетеризации кубитальной вены внутривенным (в/в) постоянным катетером с широким просветом (калибром не меньше 20 G), во избежание механического повреждения микропузырьков контраста во время болюсного введения препарата [3, 4].

В настоящей статье мы приводим описание и непосредственные результаты первого в России клинического применения интраоперационной ультразвуковой диагностики с контрастным усилением у пациентов с метастатическим раком печени.

Наши впечатления о возможностях УЗИ с в/в контрастированием в интраоперационной диагностике опухолевых очагов у пациентов с метастатическим раком печени мы строим на этом небольшом опыте.

Исследование проводилось на ультразвуковой диагностической системе Philips датчиками частотой 5 и 9 МГц. Для контрастного усиления в приведенных клинических примерах применялся серы гексафторид (Соновью), лиофилизат для приготовления суспензии для инъекции.

Перед непосредственным введением контрастного препарата печень осматривали в В-режиме и производили запись исследования. В качестве дополнительной настройки изображения фокус смещали в самое нижнее положение экрана (на мак-

симальную глубину) для меньшего повреждения пузырьков контраста.

Контраст в объеме 2,4 мл вводили внутривенно болюсно в заранее катетеризованную кубитальную вену. Следом в/в вводили небольшое количество физиологического раствора (10–15 мл). Сразу после введения препарата обязательно проводилась запись исследования до полного его прекращения (после 120–150 с).

Для полноценного исследования требовалось выполнить не менее двух болюсных инъекций контраста Соновью. Первая инъекция была необходима для визуализации и оценки очагов, определяемых в серовом режиме. Вторая — применялась для обзорного осмотра всей паренхимы печени и прицельного поиска дополнительных очагов.

Непосредственно после введения микропузырьки быстро распределяются в кровеносном русле, в результате чего наблюдается контрастирование сосудистого русла.

Метастатические очаги печени вариabельны по анатомической структуре и могут быть как гипо-, так и гиперваскулярными, что в результате определяло их соответственно гипо- или гиперконтрастный паттерн в артериальную фазу контрастирования (на 10–45 с). Таким образом, с учетом вариabельности картины в артериальную фазу, наиболее диагностически значимыми для определения характера выявляемых очагов являются венозная (на 45–90 с) и отсроченная фазы контрастирования (после 120 с). В венозную и отсроченную фазы очаги выглядели гипоконтрастными образованиями, демонстрировавшими дефект наполнения на фоне контрастно усиленной неизменной паренхимы печени.

Протокол исследования содержал всю информацию, получаемую в режиме серой шкалы и в режиме контрастирования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Р., 75 лет госпитализирована в МНИОИ с клиническим диагнозом: Рак сигмовидной кишки IIA ст. pT3N0M0 G1. Хирургическое лечение в мае 2014 г. Прогрессирование процесса в декабре 2015 г.: метастаз в печени. Состояние после 12 курсов ПХТ. Стабилизация процесса.

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность ФК 1. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени, риск осложнений — 3, желчнокаменная болезнь, вне обострения.

Из анамнеза: в мае 2014 г. по поводу опухоли сигмовидной кишки перенесла операцию в объеме ре-



Рис. 1. Эхографическая картина поражения печени на момент обращения пациентки в январе 2017 г.

Fig. 1. Echographic picture of liver damage at the time of treatment of the patient in January 2017.

зекции сигмовидной кишки с формированием межкишечного анастомоза «конец в бок». Находилась под динамическим наблюдением. В конце 2015 г. при контрольном обследовании эхографическая картина гиперэхогенного очага с ободком с неровными контурами размерами 26×24 мм в IV сегменте печени, по поводу чего проведено 10 курсов ПХТ по схеме FOLFOX-4 и –2 курса по схеме FOLFIRI. При контрольном обследовании отмечено прогрессирование процесса в виде появления метастазов S3 и S8 печени.

По данным УЗИ печени: структура печени диффузно гетерогенная. В левой доле печени на границе SII–III определяется узловое образование изозо-

генной структуры размерами 23×20 мм, протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь обычной формы, стенка не утолщена. В полости пузыря определяется конкремент размерами 30 мм (рис. 1).

При мультиспиральной КТ (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: паренхима неоднородной структуры, на этом фоне визуализируются два образования с неровными контурами, патологически накапливающие контрастный препарат — в SVIII размерами 18×17 мм, сливающийся с капсулой печени, а также на границе SII–III диаметром до 20×14 мм. На всем протяжении отмечается неравномерное расширение холедоха до 7 мм, умеренное расширение правого печеночного протока и сегментарных ветвей SVIII. Желчный пузырь увеличен в размерах, контуры ровные и четкие, стенки утолщены локально до 4 мм, в просвете на уровне шейки определяется конкремент до 20×16 мм (рис. 2).

При гистологическом исследовании биоптата: метастаз умеренно-дифференцированной аденокарциномы кишечного типа. По данным функционального обследования — умеренное снижение экскреторной функции печени. При комплексном обследовании данных за наличие другой очаговой патологии, в том числе местного рецидива опухоли, не получено. Принимая во внимание анамнез заболевания, данные настоящего обследования, проведенное ранее лечение, на настоящем этапе пациентке решено выполнить резекцию печени с уточнением окончательного объема резекции по результатам интраоперационного УЗИ.

При ревизии: в брюшной полости выпота нет, умеренно выраженный спаечный процесс. Висцеролиз. В печени пальпаторно определяется вторич-



Рис. 2. МСКТ, демонстрирующая характер поражения печени на момент обращения пациентки в январе 2017 г.

Fig. 2. MSCT showing the nature of liver damage at the time of treatment of the patient in January 2017.

ное образование с неровными, нечеткими контурами на границе SII–SIII до 35 мм в диаметре, других очаговых образований в печени не обнаружено. Желчный пузырь общими размерами около 12 × 5 × 4 см, несколько напряжен, в просвете пальпируется конкремент до 20 мм в диаметре. Выполнена мобилизация левой доли печени, а также частичная мобилизация правой доли печени. Желчный пузырь выделен из спаек, мобилизован до устья, визуализированы проток и артерия. После перевязки пузырной артерии и протока желчный пузырь удален.

Выполнено интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени с в/в контрастированием. Контрастирование началось на 12-й секунде. На протяжении до 2 мин 10 с печень оставалась гиперденсивной. На 12-й секунде контрастировались гетерогенные метастатические очаги: на границе SII–III — до 3,5 см в диаметре, в SVIII — до 2 см в диаметре. На 34-й секунде в венозную фазу произошло вымывание из паренхимы печени (рис. 3). Решено выполнить анатомическую бисегментэктомию SII–SIII с атипичной резекцией SVIII.

Визуализирована левая печеночная вена, пересечена и перевязана. С помощью гармонического скальпеля и электрокоагуляции выполнено разделение паренхимы печени, визуализирован Глиссон пучок, идущий к SII–SIII печени, пересечен, перевязан с прошиванием, выполнена анатомическая бисегментэктомию SII–SIII. Тщательный гемостаз с помощью электрокоагуляции, гемостатической губки. С помощью гармонического скальпеля по заранее размеченной границе резекции выполнена атипичная резекция SVIII печени, отступя от края очага около 12 мм. Препарат удален. Тщательный гемостаз с применением электрокоагуляции, гемостатической губки, прошивания — сухо. В брюшную полость через контрапертуру справа установлено 2 дренажа. Рана ушита послойно. Швы на кожу. Асс. повязка. Счет инструментов салфеток — верен. Общая длительность операции — 145 мин. Продолжительность резекционного этапа — 40 мин. Объем кровопотери — 300 мл.

Послеоперационный период гладкий. Отмечалась умеренная (до трех норм) элевация уровней аминотрансфераз, полностью нивелированная к 5-м суткам. При контрольном УЗИ в зоне резекции — без признаков свободной и отграниченной жидкости.

При плановом гистологическом исследовании удаленного препарата в ткани печени метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы кишечного типа, с обширным некрозом в центре, инфильтрацией капсулы без распространения по ее поверхности.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Швы с кожи сняты на 10-е сутки, больная выписана на 12-е с рекомендацией проведения монокимиотерапии на основе капецитабина.

По данным контрольного обследования через 6 мес после операции — без признаков прогрессирования процесса. В зоне резекции печени — умеренно выраженные рубцовые изменения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент Р., 69 лет, госпитализирован в абдоминальное отделение МНИОИ с клиническим диагнозом: Рак печеночного угла ободочной кишки cT4N1M1 (НЕР).

Из анамнеза: в декабре 2016 г. появились жалобы на боли в животе, при УЗИ брюшной полости обнаружена опухоль печеночного угла ободочной кишки. Пациент самостоятельно обратился в МНИОИ.

По данным МСКТ брюшной полости: стенки печеночного угла ободочной кишки неравномерно циркулярно утолщены до 13 мм на протяжении около 6 мм. Гиперплазированные лимфоузлы: околоободочные — до 11 мм, по ходу правых ободочных артерий — проксимальные — до 5 мм, дистальные — до 7 мм. Печень не увеличена, с ровными четкими контурами. В IVa сегменте печени визуализируется киста размерами 26 × 20 мм. Кроме того, в паренхиме печени визуализируются очаговые образования, накапливающие контрастное вещество, с наличием «гиперденсного» ободка по периферии после контрастного усиления размерами: на границе SII–SIVa — 18 × 14 мм, в IVa сегменте — 28 × 28 мм. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены (рис. 4).

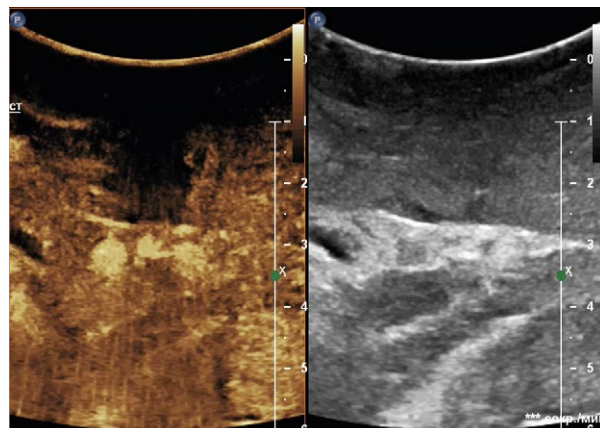


Рис. 3. Интраоперационная ультразвуковая картина с внутривенным усилением.

Fig. 3. Intraoperative ultrasound with intravenous enhancement.

При МРТ печени: в левой доле печени на границе IV и II сегментов визуализируются два образования, $3,3 \times 3,2$ см и $2,7 \times 2,3$ см соответственно, с неровными контурами, неоднородной структуры, слабым накоплением контрастного вещества во все фазы, гипоинтенсивными в органоспецифичную фазу. На границе S IV–VIII визуализируется киста $2,7 \times 2,0$, не накапливающая контрастный препарат. Других образований не выявлено.

При гистологическом исследовании биоптата: «метастаз аденокарциномы кишечного типа». При комплексном обследовании данных за наличие другой очаговой патологии.

Принимая во внимание данные обследования пациента, симптомность первичной опухоли, солитарный характер поражения печени, размеры метастатического очага, пациенту рекомендовано хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфаденэктомией, атипичная резекция печени.

При ревизии брюшной полости: выпота, диссеминации нет, умеренно выраженное висцеральное ожирение. Опухолевый конгломерат локализуется в печеночном углу ободочной кишки, максимальными размерами до 8 см, малоподвижный, с вовлечением париетальной брюшины латерального канала и брыжейки, подрастанием к головке поджелудочной железы. В брыжейке правой половины ободочной кишки увеличенные до 10 мм лимфоузлы.

ИОУЗИ печени с в/в контрастированием. Контрастирование началось на 14-й секунде. На протяжении до 140 с печень оставалась гиперденсивной.

На 19-й секунде контрастировались метастатические очаги: в SIVb с краевым распространением на SV — до 40 мм в диаметре, на границе SII–III аналогичный очаг до 30 мм в диаметре. В толще опухоли некроз — зона оставалась гипоинтенсивной. На 45-й секунде в венозную фазу произошло вымывание из паренхимы печени. Вена, интимно прилежащая к наибольшему узлу, контрастировалась во всем периоде исследования (рис. 5).

Интраоперационный консилиум: принимая во внимание распространенность, стенозирующий характер первичной опухоли, характер поражения печени, решено выполнить вмешательство в объеме: расширенная правосторонняя гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией, левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией V сегмента, холецистэктомия. Оперативное вмешательство выполнено без технических трудностей. Продолжительность операции составила 280 мин. Объем кровопотери — 800 мл.

Послеоперационный период гладкий. Отмечалась умеренная элевация уровней аминотрансфераз (до 3 N), признаков пострезекционной острой печеночной недостаточности не отмечено. При контрольном УЗИ на 5-е сутки после вмешательства жидкостных скоплений в брюшной полости не определяется. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на 11-е сутки с рекомендацией проведения системной ПХТ. В послеоперационном периоде проведено 8 курсов ПХТ по схеме XELOX. По данным контрольного обследования через 6 мес после операции — без признаков прогрессирования процесса.



Рис. 4. МСКТ, демонстрирующая характер поражения печени на момент обращения пациента в январе 2017 г.

Fig. 4. MSCT showing the nature of liver damage at the time of treatment of the patient in January 2017.

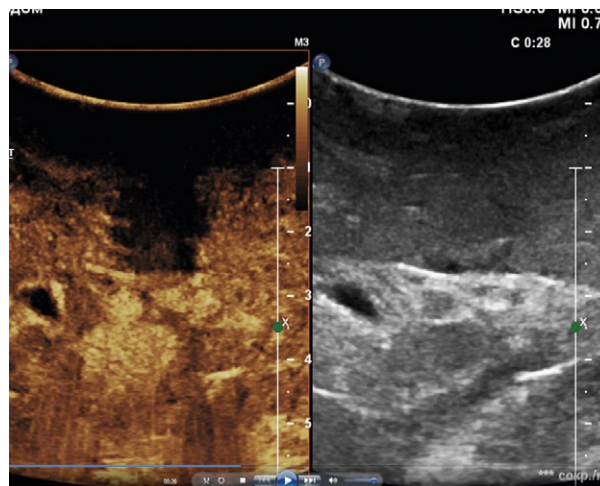


Рис. 5. Интраоперационная ультразвуковая картина с внутривенным усилением.

Fig. 5. Intraoperative ultrasound with intravenous enhancement.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом бурно развивающейся ультразвуковой диагностики необходимо дать объективную клиническую оценку необходимости применения ИОУЗИ печени с контрастным усилением. Ряд авторов ставят под сомнение ее значимость, объясняя это стремительным улучшением аппаратного и программного обеспечения компьютерных и магнитно-резонансных сканеров и широким внедрением контрастных веществ в томографическую практику [5]. По результатам других исследований, степень влияния ИОУЗИ с усилением на план хирургического вмешательства довольно значительная, и в 20–35% случаев меняет хирургическую стратегию [6–8].

В первом клиническом случае ИОУЗИ печени, дополненное контрастным усилением, позволило обнаружить «пропущенный» одним из методов предоперационной лучевой диагностики (УЗИ) метастатический очаг, а во втором случае — по-

лучить достоверную информацию по размерам и пространственной локализации ранее выявленных очаговых изменений печени. Таким образом, полученная информация позволила реализовать радикальный объем хирургического вмешательства и обеспечить отрицательный край резекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами наблюдения свидетельствуют о потенциальных преимуществах использования УЗИ с внутривенным контрастированием для интраоперационной диагностики очаговых образований печени.

При выполнении ИОУЗИ с контрастирующим агентом Соновью удастся улучшить чувствительность эхографии в обнаружении опухолевых очагов в паренхиме печени.

Авторам представляется совершенно очевидной необходимость в дальнейших исследованиях и применении метода у большего количества пациентов.

Список литературы

1. Greis C. Technological review: contrast-enhanced ultrasonography. Contrast enhanced ultrasound modality: the new diagnostic imaging tool, p. 1–5, Springer Press 2008, ISBN 978–88–470–0781–9
2. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013 Apr;17 (16):1–243. DOI: 10.3310/hta17160
3. Степанов С.О., Митина Л.А., Казакевич В.И., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Костин А.А., и др. Ультразвуковая диагностика очаговых образований в печени с использованием контрастного препарата Соновью. Медицинская технология. М., 2015.
4. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) — Update 2008. *Ultraschall Med.* 2008 Feb;29 (1):28–44. DOI: 10.1055/s-2007–963785

References

1. Greis C. Technological review: contrast-enhanced ultrasonography. Contrast enhanced ultrasound modality: the new diagnostic imaging tool, p. 1–5, Springer Press 2008, ISBN 978–88–470–0781–9
2. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-en-

5. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Schoppmann SF, Puhalla H, Schindl M, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery.* 2008 May;143 (5):648–57. DOI: 10.1016/j.surg.2007.11.020
6. Trillaud H, Briel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen R, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 14;15 (30):3748–56.
7. Ruzzenente A, Conci S, Iacono C, Valdegamberi A, Campagnaro T, Bertuzzo F, et al. Usefulness of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography (CE-IIOUS) in Patients with Colorectal Liver Metastases after Preoperative Chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb;17 (2):281–7. DOI: 10.1007/s11605–012–2043-y
8. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 21;12 (11):1699–705. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1699

- hanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013 Apr;17 (16):1–243. DOI: 10.3310/hta17160
3. Stepanov SO, Mitina LA, Kazakevich VI, Kaprin AD, Alekseev BYa, Kostin AA, et al. Ul'trazvukovaya diagnostika ochagovykh

obrazovaniy v pecheni s ispol'zovaniem kontrastnogo preparata Sonov'yue. Meditsinskaya tekhnologiya [Ultrasonic diagnostics of focal formations in the liver using the contrast drug Sonoview. Medical technology]. Moscow, 2015. (In Russian).

4. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) — Update 2008. *Ultraschall Med.* 2008 Feb;29 (1):28–44. DOI: 10.1055/s-2007–963785
5. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Schoppmann SF, Puhalla H, Schindl M, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery.* 2008 May;143 (5):648–57. DOI: 10.1016/j.surg.2007.11.020
6. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen

R, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 14;15 (30):3748–56.

7. Ruzzenente A, Conci S, Iacono C, Valdegamberi A, Campagnaro T, Bertuzzo F, et al. Usefulness of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography (CE-IIOUS) in Patients with Colorectal Liver Metastases after Preoperative Chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb;17 (2):281–7. DOI: 10.1007/s11605–012–2043-y
8. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 21;12 (11):1699–705. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1699

Информация об авторах:

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Степанов Станислав Олегович, д.м.н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ложкин Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петров Леонид Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Митина Лариса Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гуц Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: olyagoots@rambler.ru

Исаева Аиша Гасановна, клинический ординатор отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: orcid.org/0000-0002-3038-5904

Information about authors:

Dmitry V. Sidorov, MD, head of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Stanislav O. Stepanov, MD, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail V. Lozhkin, PhD, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Leonid O. Petrov, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Larisa A. Mitina – MD, leading researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Olga V. Guts, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: olyagoots@rambler.ru

Aisha G. Isaeva, clinical resident of the Department of Abdominal Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: orcid.org/0000-0002-3038-5904



РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВЫСОКИМ ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Т.Асратов, А.С.Калпинский, И.А.Тараки, Ю.В.Самсонов, А.А.Костин

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

В настоящей статье описан редкий клинический случай рака предстательной железы (РПЖ) с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена (ПСА) — 1407,7 нг/мл. В процессе диагностики, гормонального и последующего хирургического лечения отмечалась последовательная динамика снижения уровня ПСА: 07.08.2015 г. — 1407,7 нг/мл; 14.09.2015 г. — 43,61 нг/мл; 17.11.2015 г. — 0,326 нг/мл; 13.02.2016 г. (окончание гормонотерапии) — 0,084 нг/мл. После проведения радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией 20.04.2016 г. (с продолжением гормонотерапии до 9 мес) продолжилось градуальное снижение уровня ПСА: 05.05.2016 г. — 0,008 нг/мл; 17.06.2016 г. — 0,008 нг/мл; 08.09.2016 г. — 0,039 нг/мл; 30.11.2016 г. — 0,002 нг/мл; 07.09.2017 г. (ПСА общий) — 0,008 нг/мл. Параллельно констатировалось последовательное улучшение клинической картины, вплоть до данных МРТ от 19.10.2017 г., когда не было выявлено достоверных неопластических изменений на уровне исследования (в проекции ложа предстательной железы).

Ключевые слова:

рак предстательной железы, динамика уровня ПСА, комбинированное лечение (гормональное и хирургическое)

Оформление ссылки для цитирования статьи

Асратов А.Т., Калпинский А.С., Тараки И.А., Самсонов Ю.В., Костин А.А. Рак предстательной железы с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена после комбинированного лечения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 133-142. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-14

Для корреспонденции

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России

Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: dr.Kalpinskiy@gmail.com .ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



PROSTATE CANCER WITH A HIGH BASELINE PSA LEVEL AFTER COMBINED TREATMENT

A.T.Asratov, A.S.Kalpinskiy, I.A.Taraki, Yu.V.Samsonov, A.A.Kostin

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

This article describes a rare clinical case of prostate cancer with a high baseline PSA level of 1407 ng/ml. In the course of diagnosis, hormonal and surgical treatment there was a successive dynamics of PSA decline: 07.08.2015–1407 ng/ml, 14.09.2015–43,61 ng/ml; 17.11.2015–0,326 ng/ml; 13.02.2016 (end of hormone therapy) — 0,084 ng/ml. After the operation of radical prostatectomy with enlarged lymphadenectomy, on 20.04.2016 (with prolonged hormone therapy up to 9 months) gradual decrease of PSA level continued: 05.05.2016–0,008 ng/ml; 17.06.2016–0,008 ng/ml; 08.09.2016–0,039 ng/ml; 30.11.2016–0,002 ng/ml; 07.09.2017 (total PSA) — 0,008 ng/ml. In parallel, there was a consistent improvement in the clinical picture, up to the MRI data of 19.10.2017, when there were no significant neoplastic changes at the level of the study (in the projection of the prostatic bed).

Keywords:

prostate cancer, dynamics of PSA level, combined treatment (hormonal and surgical)

For citation

Asratov A.T., Kalpinskiy A.S., Taraki I.A., Samsonov Yu.V., Kostin A.A. Prostate cancer with a high baseline PSA level after combined treatment. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 133–142. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-14

For correspondence

Alexey S. Kalpinskiy, PhD, senior researcher of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia. E-mail: Dr.Kalpinskiy@gmail.com .ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 30.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из самых распространенных онкопатологий среди мужского населения. Известно, что за последнее 5-летие РПЖ занял второе место после бронхолегочной системы. На сегодняшний день благодаря прогрессу медицинской науки онкологический диагноз во многих случаях не является приговором. Сейчас золотым стандартом диагностики и стадирования РПЖ служит комбинация методов: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биопсия, остеосцинтиграфия костей скелета (ОСК). По результатам обследования определяется выбор тактики лечения.

За 2015 г. в России было зарегистрировано 581341 больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. Прирост заболеваемости по сравнению с 2014 г. составил 4,0%. Из них у 35 540 пациентов диагностирован РПЖ, что составило 6,11%, или 128,4 случая на 100 тыс. населения [1, 2].

Наиболее чувствительным и специфичным из всех исследований, широко используемым маркером РПЖ является определение ПСА в крови. Впервые ПСА был обнаружен R. Ablin в 1970 г. в семенной жидкости. М. С. Wang в 1979 г. установил его наличие в ткани предстательной железы. В 1980 г. Papsidero и соавт. создали серологический тест для определения сывороточного ПСА. Начиная с 1987 г. и по настоящее время ПСА служит широко применяемым онкомаркером для ранней диагностики, установления стадии процесса и оценки эффективности лечения РПЖ [3]. ПСА представляет собой гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием ацинусов предстательной железы. Нормальными значениями ПСА в сыворотке крови считаются до 4,0 нг/мл. Однако в большинстве европейских стран и США верхней границей нормы ПСА в сыворотке крови считается уровень до 2,5 нг/мл, а повышение уровня ПСА до 4,0 нг/мл и выше является показанием к биопсии предстательной железы [6].

ПСА служит также надежным лабораторным показателем, помогающим в определении отдаленного метастазирования.

Установлено, что увеличение уровня ПСА выше 20 нг/мл уже высокоспецифично даже при нормальных показателях ПРИ предстательной железы. Увеличение уровня ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и у 75% больных с поражением региональных лимфатических узлов, а увеличение значения ПСА более 100 нг/мл достоверно свидетельствует о нали-

чии отдаленных метастазов [4, 5, 7]. В настоящей статье представлен редкий случай значительного увеличения уровня ПСА у больного с предварительным клиническим диагнозом IV ст. T3b N1 M0 (в дальнейшем после гормонального лечения диагноз был изменен на IV ст. T2 с N1 M0).

Представляем клиническое наблюдение.

Больной Г., 66 лет. Из анамнеза известно, что в 2013 г. пациент отметил нарушения мочеиспускания: никтuriю до трех раз за ночь и вялую струю мочи. В августе 2015 г. самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена для дообследования. При обследовании выявлено повышение уровня ПСА в сыворотке крови до 1407,7 нг/мл, по поводу чего выполнена 12-точковая трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании установлен инфильтративный рост аденокарциномы комбинированного строения: ацинарного, криброзного, муцинозного, 8 (5+3) баллов по Глиссону, занимающей до 100% площади фрагментов.

Данные обследования выявили значительную распространенность опухолевого процесса с прорастанием рака в семенные пузырьки и парапростатическую клетчатку и с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы при отсутствии отдаленных метастазов. Приводим описание данных обследования.

По данным МРТ органов малого таза от 12.08.2015 г. на серии МР-томограмм, взвешенных по T2 с жироводавлением в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях. Вход в малый таз имеет овальную форму, крылья подвздошных костей и мышцы развиты правильно. Предстательная железа выражено увеличена, неправильной овоидной формы, размерами: фронтальный — 5,9 см, сагиттальный — 5,4 см, вертикальный — 6,2 см, приблизительным объемом 102,3 куб. см. Контуры ее четкие, бугристые, неровные, центральная доля вдается в полость мочевого пузыря на 0,9 см. Капсула железы четко не дифференцируется в правом дорсальном отделе, от семенных пузырьков и каудальнее, с визуализацией инфильтративного роста в парапростатическую клетчатку. Зональное строение железы прослеживается. Соотношение центральной и периферической зон нарушено с преобладанием периферической. Объем центральной доли железы не увеличен с неоднородной структурой за счет чередования железистых и стромальных неправильной формы участков с преобладанием железистых. Ширина периферической зоны неравномерная, в передних отделах 0,4 см, в латеральных отделах справа 2,2 см, слева 1,0 см, по заднему контуру 1,6 см. Выявлены МР-признаки участка

сниженного МР-сигнала (T2W_TSE, T2_SPIR) в периферической зоне железы справа, размерами до 3,9 × 2,6 см в аксиальной плоскости. Семенные пузырьки представляют собой конгломерат ткани пониженной интенсивности в T2 и T1, с выраженно извитыми расширенными пузырьками, семенные пузырьки размерами: справа: фронтальный — 3,3 см; вертикальный — 3,2 см; сагиттальный — 2,3 см; слева: фронтальный — 3,0 см; вертикальный — 2,3 см; сагиттальный 2,2 см. Интенсивность МР-сигнала от них выражено снижена. Мочевой пузырь слабо наполнен, содержимое его однородное и соответствует жидкости. Стенки мочевого пузыря не утолщены. Паравезикальное пространство — без особенностей. Прямая кишка без видимых изменений, утолщение стенок и наличие новообразований не выявлены. Параректальная клетчатка не инфильтрирована. Выявлены МР-признаки региональной лимфаденопатии в виде неопластической трансформации двух лимфатических узлов правого контура малого таза, с кистовидной структурой включения размерами до 2,1 см и 2,9 см. Других достоверных вторичных неопластических изменений на уровне исследования не выявлено. При внутривенном контрастном усилении отмечается выраженная фиксация контрастного препарата измененной тканью предстательной железы и выявленными лимфатическими узлами в артериальную фазу, с последующим неравномерным сбросом в венозную и отсроченную фазу. Тип контрастного усиления диффузно-неоднородный, артериальный пик.

Заключение. МР-картина соответствует увеличению предстательной железы на фоне злокачественных новообразований (ЗНО) правых отделов периферической зоны, с разрушением капсулы железы и инфильтративным ростом в парапростатическую жировую клетчатку. Вторичные неопластические изменения двух лимфатических узлов правого кон-

тура малого таза. Других достоверных вторичных неопластических изменений на уровне исследования не выявлено (рис. 1 а, б, с.).

По данным остеосцинтиграфии костей скелета от 14.08.2015 г. На скантинграммах скелета, выполненных в режиме «все тело» в передней и задней прямых проекциях, отчетливо определяется включение радиофармпрепарата (РФП) в костные структуры. Накопление РФП в костях достаточной интенсивности. Распределение РФП соответствует возрастной норме. Определяются зоны физиологической повышенной фиксации радиофармпрепарата в области свода и основания черепа, грудины, углов лопаток, крестцово-подвздошных сочленений. Определяется умеренно повышенное неоднородное включение РФП в позвоночнике, в крестцово-подвздошных, плече-лопаточных, грудино-ключичных сочленениях, в крупных суставах — дегенеративные изменения, без признаков очаговых аномалий в распределении РФП в костях. Зоны разрежения костной ткани и очаги патологической гиперфиксации РФП не выявлены. Нетипичная фиксация РФП в паренхиматозных органах и мягких тканях отсутствует.

Заключение. Признаки вторичного очагового поражения костей не выявлены.

По результатам обследования принято решение о проведении гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) в течение 6 мес. Пациент находился под динамическим наблюдением, в ходе которого отмечено планомерное снижение уровня ПСА (07.08.2015 г. — 1407,7 нг/мл; 14.09.2015 г. — 43,61 нг/мл; 17.11.2015 г. — 0,326 нг/мл; 13.02.2016 г. — 0,084 нг/мл).

Через 6 мес на фоне стойкого снижения ПСА проведено повторное обследование пациента, выявившее значительное уменьшение опухоли

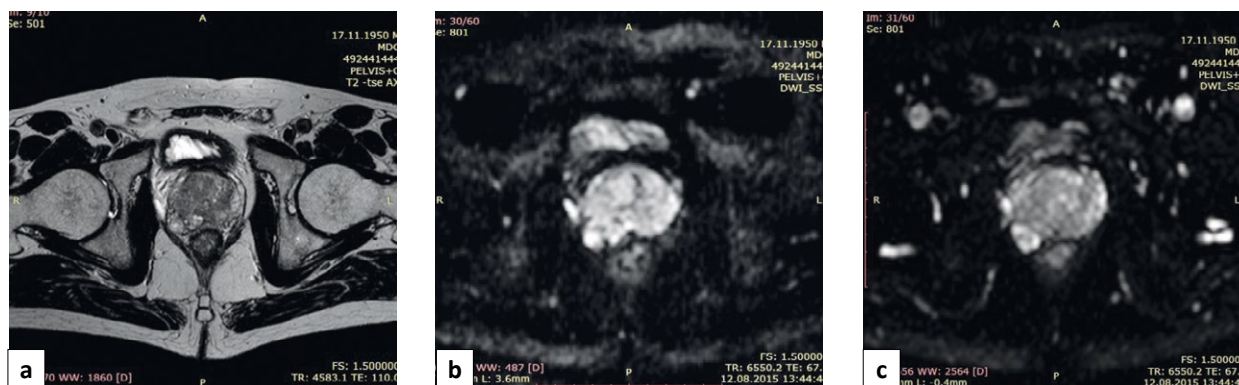


Рис. 1 а, б, с. Магнитно-резонансная томография органов малого таза от 12.08.2015 г. (до начала гормонотерапии).

Fig. 1 а, б, с. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs on 12.08.2015 (before hormone therapy).

в предстательной железе, семенных пузырьках и в метастатически измененных лимфоузлах. Приводим данные повторного обследования.

По данным МРТ органов малого таза от 15.02.2016 г. Состояние в процессе гормонотерапии. При контрольном МРТ-исследовании органов малого таза в сравнении с данными от 12.08.2015 г. картина выраженной положительной динамики. Предстательная железа правильной формы, размерами $39 \times 25 \times 26$ мм (ранее $55 \times 43 \times 58$ мм), зональность прослеживается. МР-сигнал от центральной и периферической зон диффузно неоднородный, снижен на T2 ВИ, на этом фоне участков выраженного ограничения диффузии не отмечается. Капсула железы местами деформирована, однако прослеживается на всем протяжении. Семенные пузырьки без особенностей. Мочевой пузырь заполнен достаточно, имеет четкий наружный контур и нормальную толщину стенок. Окружающее пространство без особенностей, нижние отделы мочеточников не расширены. Визуализируемые части толстой кишки (слепой, сигмовидной и прямой) — без особенностей, с признаком утолщения стенок и объемных образований. Параректальная клетчатка не инфильтрирована, седалищно-прямокишечная ямка без особенностей. Определяются вторичные изменения лимфатических узлов (л/у) в правой obturatorной области размерами до 10×11 мм (ранее 2 л/у размерами 15×19 мм и 25×28 мм). Деструктивные изменения костей, образующих таз, на исследованном уровне не обнаружены, крестцово-подвздошные и лонное сочленения, головки бедренных костей — без особенностей.

Заключение. МР-картина Ст. предстательной железы, состояние в процессе гормонотерапии — выраженная положительная динамика. Мтс. в л/у правой obturatorной области (рис. 2 а, b, с).

По данным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза

от 19.02.2016 г., УЗИ надключичных областей, печени, почек, брюшной полости, паховых областей, забрюшинного пространства, малого таза (интраполостным датчиком). В надключичных областях очаговых образований не выявлено. В брюшной полости свободной жидкости нет. Печень не увеличена (КВР правой доли 12 см), с ровным контуром, однородной изоэхогенной структуры. Очаговых образований не выявлено. Протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь обычной формы, стенка не утолщена. Полость желчного пузыря свободна от конкрементов. Поджелудочная железа не увеличена, с ровным контуром однородной гиперэхогенной структуры. Вирсунгов проток не расширен. Почки нормальных размеров. В правой почке средней трети киста 36×33 мм, в нижнем полюсе левой почки киста 32 мм и 12×12 мм с тонкой перегородкой, параллельно — киста 31 мм. Контур почек четкий. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. Паренхима не истончена. Конкременты не выявляются. В парааортальных и паракавальных областях очаговых образований не выявлено. Выявленные ранее под правыми подвздошными сосудами и в obturatorной области справа гипоехогенные л/у до 14×10 мм при настоящем исследовании не определяются. Под левыми подвздошными — измененные л/у не выявляются. Предстательная железа диффузно-опухолево изменена, значительно уменьшилась в размерах по сравнению с предыдущим УЗИ. Предстательная железа размерами $41 \times 18 \times 39$ мм, объемом 24 см^3 . Контур ее по задней поверхности неровный, но четкий. Структура выражено гетерогенная. В периферии нечетко выражены изоэхогенные узлы до $12\text{--}14$ мм. Сохраняются вкрапления опухоли в основание правых семенных пузырьков. Семенные пузырьки не расширены. Мочевой пузырь симметричный, стенки его не утолщены. Моча однородная.



Рис. 2 а, b, с. МР-картина органов малого таза того же пациента перед операцией от 15.02.2016 г.

Fig. 2 а, b, c, MR-picture of the pelvic organs of the same patient before surgery on 15.02.2016

Заключение. Эхографическая картина выраженной положительной динамики опухолевого поражения предстательной железы в виде значительного уменьшения объема железы, уменьшения узлов в предстательной железе. Кисты почек без динамики.

По данным остеосцинтиграфии костей скелета от 25.02.2016 г. На скинтиграммах скелета, выполненных в режиме «все тело» в передней и задней прямых проекциях, отчетливо определяется включение РФП в костные структуры. Накопления РФП в костях достаточной интенсивности. Распределение РФП соответствует возрастной норме. Определяются зоны физиологической повышенной фиксации РФП в области свода и основания черепа, грудины, углов лопаток, крестцово-подвздошных сочленений. Наблюдаются дегенеративные изменения в позвоночнике (относительное накопление РФП выше- и нижележащих позвонков не превышает 5–10%), преимущественно выраженные в сочленениях поясничных позвонков, 5-го поясничного позвонка с крестцом, в плече-лопаточных и крестцово-подвздошных сочленениях, в крупных суставах. Зона разрежения костной ткани и очаги патологической гиперфиксации РФП не выявлены. Нетипичная фиксация РФП в паренхиматозных органах и мягких тканях отсутствует.

Заключение. Признаки вторичного очагового поражения костей не выявлены. При сравнении с результатами исследования от 14.08.2015 г. — без существенной динамики.

По данным позитронной эмиссионной томогра-

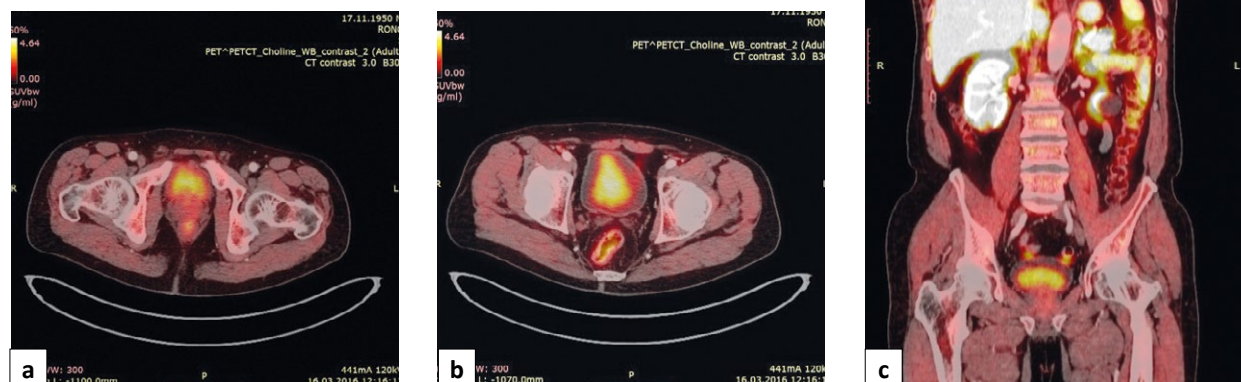
фии и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 11 С-холином от 16.03.2016 г. В предстательной железе: в правой доле с макс. SUV 1,85 (на втором этапе — 1,25), в левой доле с макс. SUV 2,07 (на втором этапе — 1,92). Предстательная железа размерами до 4,2 × 3,1 см в поперечнике, структура ее неоднородная. Семенные пузырьки не увеличены, симметричны, без повышенного накопления РФП. В парапростатической клетчатке слева — одиночный петрификат. Определяется одиночный запирающий л/у справа до 1,0 см, без повышения накопления РФП. Определяется повышение накопления РФП в единичных плоских паховых л/у с обеих сторон с неизменной структурой по КТ, размерами до 1,9 см по длиннику, до макс. SUV 2,90 — с учетом снижения уровня накопления РФП на этапе до макс. SUV 1,40 — изменения гиперпластической природы.

Заключение. В других исследованных отделах очагов патологического накопления РФП не выявлено (рис. 3 а, б, с).

По данным Эхо-КГ от 21.03.2016 г. Небольшая дилатация всех камер сердца. Глобальная сократимость миокарда удовлетворительная. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу. Небольшая дилатация корня и восходящего отдела аорты. Атеросклеротические изменения аорты, клапанного аппарата аортального клапана (АК) и митрального клапана (МК). Пролапс АК. Аортальная регургитация 2-й степени. Пролапс МК 1-й степени. Митральная регургитация 0–1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Регургитация 1-й степени

Рис. 3 а, б, с. Позитронная эмиссионная томография и компьютерная томография с 11С-холином от 16.03.2016 г.

Fig. 3 а, б, с. Positron emission tomography and computed tomography with 11C-choline on 16.03.2016



на клапане легочной артерии. Легочной гипертензии не выявлено. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. Фракция выброса 58%.

По данным ЭКГ от 24.03.2016 г. Синусовый ритм с ЧСС 60 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Ишемия миокарда передней боковой области.

Учитывая значительное снижение ПСА и положительную динамику в степени распространенности опухоли после проведения консилиума, принято решение о возможности проведения хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии с расширенной лимфодиссекцией.

Больной осмотрен анестезиологами, противопоказаний к операции нет. Учитывая локализацию, распространенность и морфологическую структуру опухоли, принято решение о хирургическом лечении в объеме: радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией на 20.04.2016 г.

Ход операции. Доступ: нижнесрединный внебрюшинный. Ревизия брюшной полости. Выполнена мобилизация семявыносящих протоков справа и слева и пересечена при помощи En-Seal. Выполнена тазовая лимфаденэктомия — удалена обтураторная, наружная, внутренняя, общая подвздошная клетчатка с лимфатическими узлами справа и слева. Вскрыта эндопельвикальная фасция, предстательная железа мобилизована по латеральным поверхностям, пересечены лобково-простатические связки, выделен дорсальный венозный комплекс. Выделена верхушка предстательной железы и уретра. Передняя полуокружность уретры пересечена. На переднюю полуокружность уретры наложены 3 атравматических шва. Задняя полуокружность уретры пересечена под углом 45 градусов. Пересечена ректо-уретральная мышца. Сосудисто-нервные пучки справа и слева пересечены с помощью En-Seal. Предстательная железа мобилизована по боковым поверхностям. Мобилизованы семенные пузырьки справа и слева. Семявыносящие протоки пересечены при помощи аппарата LigaShure. Предстательная железа удалена единым блоком с семенными пузырьками. Гемостаз. Сухо. Шейка мочевого пузыря ушита атравматическим швом. На заднюю полуокружность уретры наложены 3 атравматических шва. Сформирован пузырно-уретральный анастомоз 6 атравматическими швами. В полость мочевого пузыря введен катетер Фолея № 22, манжета раздута на 9 мл. Проверка на герметичность — герметично. Паравезикальное пространство справа и слева дренировано двумя однопросветными дренажами. Гемостаз — сухо. Счет салфеток и тупферов верен. Рана ушита послойно. Внутрикожный шов, йод, асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 7-е сутки после операции. Рана зажила первичным натяжением, швы удалены на 9-е сутки.

Морфологическое исследование послеоперационного материала. В апексе справа, всех зонах правой доли, периферической и центральных районах левой доли предстательной железы, семенных пузырьках с обеих сторон — скопления ксантомных клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация с макрофагами, нагруженными бурым пигментом, единичные комплексы желез аденокарциномы с резко выраженной дистрофией клеток, озера слизи без эпителиальной выстилки, распространяющиеся за пределы капсулы железы, что соответствует 3-й степени лечебного патоморфоза ацинарной аденокарциномы с муцинозным компонентом. В краях резекции, в том числе в фиброзно-жировой и гладкомышечной тканях препаратов проксимального, дистального краев резекции, опухолевого роста нет. В одном из двух исследованных лимфатических узлов жировой клетчатки препарата общей подвздошной клетчатки слева очаговое скопление ксантомных клеток и макрофагов, нагруженных бурым пигментом, фиброз, что может соответствовать 4-й степени лечебного патоморфоза метастаза рака. В остальных лимфатических узлах метастазов нет. Гистиоцитоз синусов, жировое замещение лимфоидной ткани.

После указанного морфологического исследования установлен заключительный диагноз: Рак предстательной железы IV ст. pT3b N1 M0. Больной выписан под наблюдение онкоуролога по месту жительства. Рекомендована гормональная терапия агонистами ЛГРГ: Золадекс, Диферелин, Элигард, Люкрин депо и др. в течение 9 мес.

При обследовании через 2 мес после операции.

По данным КТ малого таза от 23.06.2016 г. Мочевой пузырь наполнен слабо, стенки деформированы спайками, неравномерно утолщены до 10 мм, контуры нечеткие. Мочеточник не расширен. Прямая кишка в спавшемся состоянии, убедительных дополнительных образований в ее области не определяется. Предстательная железа удалена, ложе со спайками, без видимых дополнительных образований. Клетчатка малого таза утолщена за счет спаечного процесса. Видны два подвздошных лимфоузла справа 10 × 6 и 8 × 6 мм, с тяжистыми нечеткими контурами. В костях дегенеративные изменения, костно-деструктивной патологии не выявлено. По передней брюшной стенке в области послеоперационного шва дополнительных образований не определяется.

Заключение. Состояние после простатэктомии. Утолщение стенок мочевого пузыря. Дополнительных образований малого таза не выявлено.

Динамика послеоперационного уровня ПСА (2016 г.):

- от 05.05.2016 г. Уровень ПСА — 0,008 нг/мл;
- от 17.06.2016 г. Уровень ПСА — 0,008 нг/мл;
- от 08.09.2016 г. Уровень ПСА — 0,039 нг/мл;
- от 30.11.2016 г. Уровень ПСА — 0,002 нг/мл.

При обследовании через 8 мес после операции.

По данным УЗИ надключичных областей, печени, почек, брюшной полости, паховых областей, забрюшинного пространства, малого таза (интраполостной датчик) от 28.12.2016 г.

В надключичных областях — очаговых образований не выявлено. В брюшной полости свободной жидкости нет. Мочевой пузырь симметричный. В области анастомоза умеренные рубцовые изменения, очаговых зон не выявлено. В области анастомоза и ложа простаты, в полости мочевого пузыря — без очаговых зон. В полости таза, в парааортальной, паракавальной областях, по подвздошным сосудам, в паховых областях — зон не выявлено. Выявленные ранее лимфатические узлы в забрюшинном пространстве при настоящем исследовании — не определяются. Печень не увеличена (КВР правой доли 12,6 см), с ровным контуром, однородной изоэхогенной структуры. Очаговых образований не выявлено. Протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь обычной формы, стенка не утолщена. Полость желчного пузыря свободна от конкрементов. Поджелудочная железа не увеличена, с ровным контуром однородной гиперэхогенной структуры. Вирсунгов проток не расширен. Почки нормальных размеров. В правой почке, средней трети киста 42 × 33 мм, в нижнем полюсе левой почки киста 32 мм и 12 × 12 мм с тонкой перегородкой. Паравельвикально слева — киста 34 × 46 мм. Контур почек четкий. ЧЛС не расширены. Паренхима не истончена. Конкременты не выявляются.

Заключение: эхографическая картина состояния после простатэктомии, кисты почек — незначительно увеличились.

Уровень тестостерона крови через 11 мес после прекращения гормональной терапии 15.03.2017 г. Тестостерон — 0,171 нг/мл.

По данным УЗИ от 01.09.2017 г. Печень: положение обычное, контуры ровные четкие, размерами правая доля 15 × 11,2 см, левая доля 5,6 × 9,6 см. Капсула дифференцируется, не утолщена. Эхогенность: ближе к средней интенсивности. Диаметр воротной вены: 1,1 см. Объемные образования в проекции С6, паравазально эхопозитивное включение 5,7 × 5,4 см — гемангиома? Внутрипеченочные желчные протоки не визуализируются. Свободной жидкости в правом поддиафрагмальном пространстве и плевральном синусе не выявлено. Желчный пузырь пра-

вильной формы размерами в длину 7,8 см и 2,4 см в ширину. Поджелудочная железа: головка 2,6 см, тело 1,6 см, хвост 2,6 см. Контуры ровные, четкие, структура неоднородная, эхогенность несколько повышена. Панкреатический проток не визуализируется. Селезенка расположена обычно, контуры ровные, четкие, размерами 9,4 × 4,9 см. Объемных образований не определяется. Правая почка расположена типично, контуры ровные, четкие, размерами 12 × 6 см, паренхима 2,1 см. Определяются паренхиматозные кисты в средней трети почки размерами 41 × 39,5 мм, 17,8 × 15 мм и в нижней трети 37 × 24 × 32 мм. Левая почка расположена типично, контуры ее четкие, ровные, размерами 11,9 × 6,5 см, паренхима 2,3 см. Определяются паренхиматозные кисты размерами 34 × 35 мм и паравельвикальная киста размером до 37 × 24 мм. Забрюшинные лимфатические узлы на видимых участках не визуализируются. При трансректальном исследовании предстательная железа не определяется — оперативно удалена, в ложе умеренный фиброз, очаговых инфильтративных изменений не выявлено.

Заключение: Гемангиома малых размеров? Кисты обеих почек. Состояние после простатэктомии, очаговой патологии не выявлено.

07.09.2017 г. ПСА общий — 0,008 нг/мл.

По данным МРТ от 19.10.2017 г. На сериях МР-томограмм, взвешенных по T2 с жироподавлением в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях. Вход в малый таз имеет овальную форму, крылья подвздошных костей и мышцы развиты правильно. Предстательная железа и семенные пузырьки не определяются — оперативно удалены. Мочевой пузырь слабо наполнен, содержимое его однородное и соответствует жидкости. Стенки мочевого пузыря не утолщены. Паравезикальное пространство — без особенностей. Прямая кишка без видимых изменений, утолщение стенок и наличие новообразований не выявлено. Параректальная клетчатка не инфильтрирована. Выявлены МР-признаки единичного увеличенного лимфоузла паховой области слева, размерами 3,1 × 1,1 × 1,9 см. В остальном паховые лимфоузлы немногочисленные, значимо не изменены, тазовые лимфоузлы не определяются. Достоверных неопластических изменений на уровне исследования не выявлено. При внутривенном контрастном усилении отмечается слабая фиксация контрастного препарата в проекции основания губчатого тела, парауретрально, на участке размером 13 × 8 мм, начиная с венозной фазы, с последующим плавным усилением.

Заключение. Состояние после оперативного лечения. МР-картина постоперационных фиброзных

изменений в проекции ложа предстательной железы, с минимальным парауретральным накоплением контрастного препарата вблизи основания губчатого тела полового члена. Достоверных неопластических изменений на уровне исследования не выявлено.

Следовательно, в процессе диагностики, гормонального и последующего хирургического лечения пациента с предварительным клиническим диагнозом IV ст. T3b N1 M0 (в дальнейшем после гормонального лечения диагноз был изменен на IV ст. T2 с N1 M0) отмечалась последовательная динамика снижения уровня ПСА. Так, если 07.08.2015 г. уровень ПСА составлял 1407,7 нг/мл, то затем констатировалось постепенное его снижение: 14.09.2015 г. — 43,61 нг/мл; 17.11.2015 г. — 0,326 нг/мл. На момент окончания предоперационной гормональной терапии (13.02.2016 г.) уровень ПСА был равен 0,084 нг/мл. После производства радикальной простатэктомии с расши-

ренной тазовой лимфаденэктомией 20.04.2016 г. продолжилось градуальное снижение уровня ПСА: 05.05.2016 г. — 0,008 нг/мл; 17.06.2016 г. — 0,008 нг/мл; 08.09.2016 г. — 0,039 нг/мл; 30.11.2016 г. — 0,002 нг/мл; 07.09.2017 г. (ПСА общий) — 0,008 нг/мл. Параллельно было выявлено последовательное улучшение клинической картины, вплоть до данных МРТ от 19.10.2017 г., когда не было найдено достоверных неопластических изменений на уровне исследования (в проекции ложа предстательной железы).

Таким образом, считаем целесообразным и возможным в некоторых случаях выполнение простатэктомии, несмотря на запущенность РПЖ, при единичных метастазах и местном распространении опухолевого процесса, особенно у молодых пациентов группы неблагоприятного прогноза. На наш взгляд, это позволит улучшить общую выживаемость у данной сложной категории больных.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015, с. 25–27, 31, 130–133. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf
- Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016, 236 с. <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>
- Богомолов О.А., Жаринов Г.М., Школьник М.И. Динамика концентрации простатспецифического антигена — кинетика роста рака предстательной железы? Вопросы онкологии. 2014; 60 (4): 437–448.

References

- Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre, 2015, p. 25–27, 31, 130–133 Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf (In Russian).
- Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2015]. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre, 2016, 236 p. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf> (In Russian).
- Bogomolov OA, Zharinov GM, Shkolnik MI. Dynamics of prostate-specific antigen concentration — growth kinetics of prostate

- Матвеев Б.П., Матвеев В.Б., Давыдов М.И. и др. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: ООО «Российское общество онкоурологов», 2011, 936 с.
- Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н.А. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011, 1024 с.
- Heidenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, ed. presented at 25th EAU Annual Congress. Barcelona, 2010.
- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol. 1989; 141 (5): 1076–83. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41175-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41175-X)

- cancer? Voprosy onkologii (Problems in Oncology). 2014; 60 (4): 437–448. (In Russian).
- Matveev BP, Matveev VB, Davydov MI, et al. Klinicheskaya onkourologiya [Clinical oncology]. Ed by Matveev BP. Moscow: Russian society of oncurologists, 2011, 936 p. (In Russian).
- Urologiya [Urology]. Ed by Lopatkin NA. Moscow: «GEO-TAR-Media» Publ., 2011, 1024 p. (In Russian).
- Heidenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, ed. presented at 25th EAU Annual Congress. Barcelona, 2010.
- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol. 1989; 141 (5): 1076–83. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41175-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41175-X)

Информация об авторах:

Асратов Асад Турсунович, аспирант отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России. E-mail: Dr.Kalpinskiy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Тараки Ивад Ахмадович, врач-ординатор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов»

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Information about authors:

Asad T. Asratov, postgraduate of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey S. Kalpinskiy, PhD, senior researcher of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: dr.Kalpinskiy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Ivad A. Taraki, clinical intern of Department of urology and surgical nephrology with the course of oncurology, Peoples Friendship University of Russia

Yurii V. Samsonov, PhD, leading researcher of Russian Center of Informational Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey A. Kostin, MD., professor, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia, First Deputy General Director National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation . ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>



«СПАСИТЕЛЬНАЯ» ДВУХЭТАПНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПО ТИПУ ALPPS

Д.В.Сидоров, М.В.Ложкин, Л.О.Петров, А.Г.Исаева

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Золотым стандартом лечения метастазов колоректального рака в печени признано комбинированное лечение с проведением после- или периоперационной химиотерапии. Несмотря на совершенствование противоопухолевых препаратов, основным условием успешного лечения больных метастатическим колоректальным раком является выполнение операции в радикальном объеме, подразумевающее макро- и микроскопическое отсутствие резидуальной опухоли. К основным противопоказаниям к анатомическим резекциям печени относятся выраженное снижение функции печени, недостаточный объем остающейся паренхимы печени, а также долгое время считалось билобарное поражение печени, исключающее возможность одномоментного удаления всех очагов. Традиционным вариантом хирургического решения проблемы билобарного метастатического поражения печени является выполнение двухэтапных анатомических резекций. Доказано, что при снижении функциональных резервов печени и FLR менее 20% при нормальной и 40% при скомпрометированной паренхиме печени выполнение оперативных вмешательств сопряжено с высоким риском развития печеночной недостаточности. Одним из перспективных путей преодоления этого препятствия является выполнение различных модификаций ALPPS-резекций печени.

В настоящей работе мы приводим клинический случай выполнения двухэтапной резекции печени по типу ALPPS у больной метастатическим колоректальным раком печени, ранее перенесшей PVL с нереализовавшейся викарной гипертрофией. Описанное наблюдение свидетельствует об оправданности выполнения повторных резекций печени у больных метастатическим колоректальным раком и демонстрирует возможности ALPPS-методики.

Ключевые слова:

ALPPS, PVL, двухэтапная резекция печени, лазерная абляция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Исаева А.Г. «Спасительная» двухэтапная резекция печени по типу ALPPS. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 143-148. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-15

Для корреспонденции

Исаева Аиша Гасановна, клинический ординатор отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: sheer.brida@gmail.com .ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



«SAVING» A TWO-STAGE LIVER RESECTION BY THE ALPPS TYPE

D.V.Sidorov, M.V.Lozhkin, L.O.Petrov, A.G.Isaeva

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

A gold standard for the treatment of metastases of colorectal cancer in the liver is combined treatment with postoperative or perioperative chemotherapy. Despite the improvement of antitumor drugs, the main condition for the successful treatment of patients with metastatic colorectal cancer is the operation in a radical volume, implying a macroscopic and microscopic absence of a residual tumor. The main contraindications to anatomic resections of the liver include a marked decrease in liver function, insufficient volume of the remaining parenchyma of the liver, and for a long time, bilobar liver damage was considered, which excludes the possibility of simultaneous removal of all foci.

The traditional variant of the surgical solution of the problem of bilobar metastatic liver injury is the implementation of two-stage anatomical resections. It has been proved that the reduction of liver and FLR functional reserves of less than 20% at normal and 40% in the case of compromised liver parenchyma, the implementation of surgical interventions is associated with a high risk of hepatic insufficiency. One of the promising ways to overcome this obstacle is to perform various modifications of ALPPS liver resections.

In the present work, we present a clinical case of performing a two-stage liver resection according to the type of ALPPS in a patient with metastatic colorectal liver cancer who had previously undergone PVL with unrealized vicar hypertrophy. The described observation testifies to the justification of performing repeated liver resections in patients with metastatic colorectal cancer and demonstrates the possibilities of ALPPS technique.

Keywords:

ALPPS, PVL, two-stage liver resection, laser ablation

For citation

Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Isaeva A.G. «Saving» a two-stage liver resection by the ALPPS type. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 143–148. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-15

For correspondence

Aisha G. Isaeva, clinical resident of the Department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia. E-mail: sheer.brida@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 09.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Традиционным вариантом хирургического решения проблемы билобарного метастатического поражения печени является выполнение двухэтапных анатомических резекций (PVE, PVL). При этом через 7–8 нед после редукции кровотока в правой ветви воротной вены наступает гипертрофия остающихся отделов печени, что позволяет выполнить оперативное вмешательство в радикальном объеме. Однако реализовать 2-й этап запланированной двухэтапной резекции печени удастся не более чем у 70–75% пациентов, что, в первую очередь, связано с отсутствием гипертрофии остающихся отделов печени (FLR) [1–3]. Исследователями было доказано, что при FLR меньше 20% при состоятельной паренхиме печени и 40% при функциональном (неoadъювантная химиотерапия, цирроз) поражении печени реализация хирургических вмешательств сопряжена с крайне высоким риском развития печеночной недостаточности [4–6].

К сожалению, у части пациентов после лигирования или эмболизации ветви воротной вены ожидаемой гипертрофии не наступает, и больные теряют шанс на выполнение радикального оперативного вмешательства. Предполагаемой причиной этого является наличие интрапаренхиматозных сосудистых коллатералей, что не позволяет обеспечить адекватную регенерацию печеночной ткани.

Современным и перспективным путем преодоления этого препятствия является выполнение ALPPS-и rALPPS-резекций печени.

Мировой опыт выполнения различных модификаций ALPPS-резекций печени по состоянию на май 2017 г. составляет более 1000 операций.

Мы приводим клинический случай реализации двухэтапной резекции печени по типу ALPPS у больной метастатическим колоректальным раком печени, ранее перенесшей неудавшуюся попытку PVL.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Р., 52 года, наблюдается в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2015 г. Из анамнеза известно, что в конце 2014 г. по поводу рака ректосигмоидного отдела толстой кишки с метастазами в печень в городской клинической больнице г. Москвы перенесла робот-ассистированную переднюю резекцию прямой кишки. Опухоль стадирована как: Рак ректосигмоидного отдела толстой кишки IV ст., рТ3N0M1 (HER). По результатам междисциплинарного консилиума назначена адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) — 5 курсов по схеме FOLFOX с добавлением ингибиторов EGFR (панитумумаб), на фоне чего отмечена стабилизация процесса.

В 2015 г. пациентка впервые обратилась в отделение абдоминальной онкологии МНИОИ. По данным обследования: картина билобарного поражения

печени: в паренхиме печени гиподенсивные очаги с неровными нечеткими контурами размерами в SII 8 × 9 мм, в SVIII 15 × 14 мм, на границе SVII–SVIII 8 мм, в SIV — 5 мм, на границе SIV–SV — 8 мм, SVI–SVII с деформацией заднего контура печени размерами 85 × 58 × 75 мм (рис. 1). Данных за другую очаговую патологию не получено.

Принимая во внимание характер поражения печени, необходимость выполнения правосторонней гемигепатэктомии с резекцией SII и SIV печени, недостаточный объем остающейся паренхимы (не более 15–20%), было решено выполнить традиционную двухэтапную резекцию печени: на 1-м этапе — санация левой доли и лигирование правой ветви воротной вены, на 2-м этапе — правосторонняя гемигепатэктомия.

02.06.2015 пациентке выполнена атипичная резекция S2, S4 печени, перевязка правой ветви воротной вены. Послеоперационный период протекал без особенностей. В дальнейшем пациентке рекомендовано проведение послеоперационной химиотерапии — 6 курсов.

По данным обследования в сентябре 2015 г.: результаты функционального обследования (гепатосцинтиграфия, ICG-тест) — умеренное снижение поглотительно-выделительной функции печени. КТ-картина суспензионного очага в правой доле печени размерами 73 × 58 мм (без динамики), в S7 — до 10 × 8 мм, S8 — до 14 × 15 мм. Данных за прогрессирование заболевания, другую очаговую патологию не получено.

06.10.2015 пациентка оперирована. При ревизии: в брюшной полости — выраженный спаечный процесс. Висцеролиз. Выпота, диссеминации не выявлено. Состояние после атипичных резекций SII, SIV, перевязки правой ветви воротной вены. Гипертрофия



Рис. 1. МСКТ, демонстрирующая характер поражения печени на момент обращения пациентки в 2015 г.

Fig. 1. MSCT demonstrates the nature of the liver lesion at the time of treatment of the patient in 2015.

левой доли печени не выражена. Паренхима выражено изменена. Пальпаторно и при интраоперационном УЗИ в правой доле печени определяется конгломерат метастатических очагов, вовлекающий левые отделы SVII–SVI–SV. Других метастазов (мтс) в левой доле (в том числе — в зоне ранее выполненных резекций) не выявлено. Лимфоузлы ворот печени *ad oculus* и пальпаторно не изменены. В воротах — рубцовый процесс. При ревизии доступных отделов брюшной полости другой очаговой патологии не выявлено.

Интраоперационный консилиум. Принимая во внимание локализацию и размеры мтс очага, вовлечение SVII–SVI–SV, единственно возможным вариантом R0 резекции печени является выполнение правосторонней гемигепатэктомии. С учетом снижения функции печени, по данным предоперационного обследования, выраженных изменений паренхимы при ревизии, недостаточной в этих условиях викарной гипертрофии (FLR = 30%), крайне высокого риска пострезекционной печеночной недостаточности, решено выполнить резекцию печени по типу ALPPS.

Произведена мобилизация правой и левой доли печени. При мобилизации мтс очага от диафрагмы выявлено вовлечение последней, что потребовало выполнения ее резекции на участке до 3 см. После установки дренажа в плевральную полость выполнено ушивание диафрагмы. Выделены над- и подпеченочные отделы нижней полой вены. Выделение гиллюсных элементов невозможно ввиду рубцового процесса. После перевязки пузырных артерии и протока выполнена типичная холецистэктомия от шейки.

После разметки границ резекции выполнено разделение паренхимы печени в плоскости правосторонней гемигепатэктомии с применением гармонического

скальпеля, водоструйного диссектора, коагулятора. Выраженная хрупкость и кровоточивость паренхимы. Гемостаз прошиванием, клипированием, коагуляцией. Маневр Прингла не применялся. Средняя печеночная вена сохранена. На правом глссоновом пучке, правой печеночной вене оставлены провизорные турникеты. Правая доля помещена в пластиковый контейнер.

Тщательный гемостаз — сухо. Установлены 2 дренажа: в над- и подпеченочное пространство справа, ранее установлен дренаж в плевральную полость (верхний, на активную аспирацию). Брюшная полость послойно ушита. Швы на кожу. Асептические наклейки. Продолжительность операции — 270 мин. Кровопотеря — 500 мл.

Послеоперационный период протекал без явлений печеночной недостаточности. Уровень общего билирубина нормализовался к 5-м суткам, протромбиновый индекс — к 4-м суткам после операции. Пациентка активизирована на 1-е сутки послеоперационного периода (сразу после перевода из ОРИТ). Лейкоцитоза, повышения уровня С-реактивного белка, значимой гипертермии не отмечалось. В целом течение послеоперационного периода соответствовало таковому после выполнения стандартной анатомической резекции печени.

По данным КТ- и УЗИ-волюметрии, выполненных на 8-е сутки после первой операции, объем остающейся паренхимы увеличился на 80% и составил ориентировочно 40% общего объема печеночной паренхимы (рис. 2).

22.10.2015 выполнен 2-й этап резекции печени до объема правосторонней гемигепатэктомии по типу ALPPS. При ревизии: состояние после первого этапа двухэтапной резекции печени: перевяз-

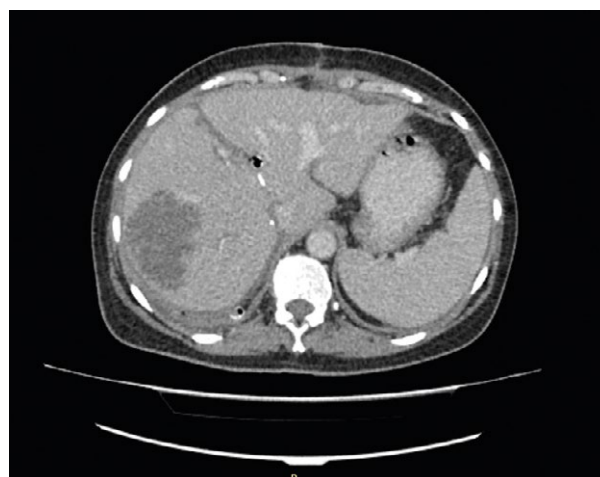


Рис. 2. FLR левой доли печени до первого этапа операции и его прирост на 8-е сутки послеоперационного периода.

Fig. 2. FLR of the left lobe of the liver to the first phase of the operation and its growth on the 8th day of the postoperative period.

ки правой ветви воротной вены, холецистэктомии; атипичной резекции S2, S4 печени. В брюшной полости отмечается выраженная гипертрофия левой доли печени. Печень обычного цвета, капсула блестящая, опухолевые элементы не определяются. После снятия пакета правая доля уменьшена в размерах, желтушно-серого цвета. Визуализированы, пересечены, обработаны с прошиванием правый глассонов пучок, правая печеночная вена. Отмечается выраженная кровоточивость резецированной поверхности левой доли печени. Произведен тщательный гемостаз посредством прошивания и аргонплазменной коагуляции. Резецированная поверхность укрыта гемостатическим материалом.

Дренажирование брюшной полости: установлены дренажи в правое поддиафрагмальное пространство и в зону резекции. Гемостаз — сухо. Счет инструментов и салфеток — совпадает. Рана ушита послойно. Интрадермальный шов на кожу. Асептическая наклейка. Продолжительность операции — 120 мин, кровопотеря — 100 мл.

Послеоперационный период протекал гладко. В условиях отделения проводилась антибактериальная, гепатопротекторная, дезинтоксикационная, симптоматическая терапия, реабилитационные мероприятия. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Больная выписана на 12-е сутки после второго этапа хирургического лечения.

По данным морфологического исследования удаленного препарата, в ткани печени мтс аденокарциномы кишечного типа. Края резекции интактны.

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение (рис. 3).

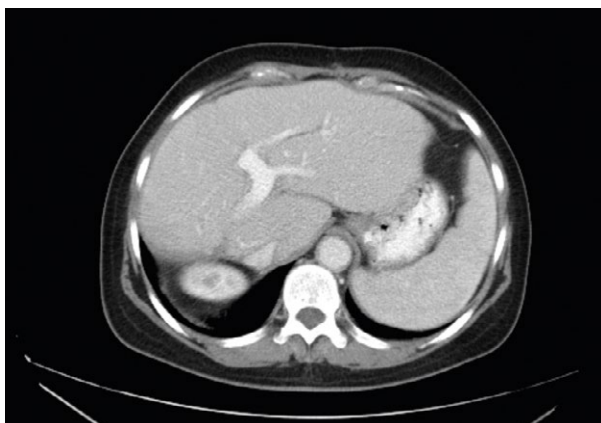


Рис. 3. Гипертрофия левой доли печени через 6 мес после операции.

Fig. 3. Hypertrophy of the left lobe of the liver 6 months after surgery.

При контрольном обследовании в 2016 г. выявлено прогрессирование процесса мтс в SIII–SIV печени, по поводу чего проведено 8 курсов ПХТ по схеме XELOX (рис. 4). На фоне химиотерапии отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Пациентка обсуждена на междисциплинарном консилиуме 24.03.2017: учитывая анамнез заболевания, характер проведенного ранее лечения, небольшую продолжительность периода до прогрессирования, солитарный характер поражения, размеры метастатического очага, пациентке показано проведение чрескожной лазерной абляции метастатического очага в SIII–SIV печени.

Вмешательство выполнено 07.04.2017 в условиях операционной под внутривенным наркозом. Под контролем УЗИ с в/в контрастированием произведена визуализация двух метастатических очагов в III–IV сегменте печени (размеры очагов — до 20 мм). Под контролем УЗИ введены по 2 иглы в каждый очаг. Проведен сеанс лазерной абляции, по 2 позиции каждый световодом (по 1600 Дж на позицию). Общая продолжительность 12 мин. При контрольном УЗИ с контрастным усилением — зона абляции диаметром до 3 см. Иглы удалены. Асептическая наклейка. Больная переведена в отделение.

Послеоперационный период гладкий. Отмечалась умеренная элевация уровней аминотрансфераз (до 2 N). При контрольном УЗИ на 2-е сутки признаков жидкостных скоплений в зоне воздействия не определяется. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 3-и сутки.

Пациентка находится под динамическим наблюдением.



Рис. 4. МСКТ, демонстрирующая характер поражения печени на момент обращения пациентки в 2016 г. Прогрессирование заболевания: единичные вторичные очаги в S3 и S4.

Fig. 4. MSCT demonstrates the nature of the liver lesion at the time of treatment of the patient in 2016. The progression of the disease: a single secondary lesions in S3 and S4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной проблемой традиционных двухэтапных резекций печени, по данным мировой литературы, остается недостижение ожидаемой гипертрофии после лигирования или эмболизации бранши портальной вены по меньшей мере у 25% больных. В то же время опубликованы данные об интенсификации роста метастатических очагов в печени после эмболизации или лигирования ветви воротной вены [7, 8].

Несмотря на то что показания к применению ALPPS на сегодняшний день до конца не определены, двухэтапные резекции печени по типу ALPPS являются вариантом выбора в случае необходимости

быстрого достижения викарной гипертрофии остающегося объема печени при неудаче других методов воздействия (PVL). Данное наблюдение подтверждает необходимость навыков ALPPS-резекций печени в арсенале хирургов, занимающихся проблемой печеночной хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности методики ALPPS при выполнении обширных анатомических резекций печени у больных с нереализованной викарной гипертрофией печени после традиционных двухэтапных резекций.

Список литературы/References

1. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003 Dec;238 (6):871–83; discussion 883–4. DOI: 10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e
2. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247 (1): 49–57. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b
3. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg.* 2009 May; 197 (5): 686–90. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.022.
4. Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ. Surgical treatment of liver metastases. *Chirurg.* 2010 Jun; 81 (6): 533–41. DOI: 10.1007/s00104-010-1891-9.
5. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33 (3): 329–35. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.038
6. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Regeneration after two-stage hepatectomy vs. repeat resection for colorectal metastasis recurrence. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11 (9): 1154–61. DOI: 10.1007/s11605-007-0221-0
7. Heinrich S, Jochum W, Graf R, Clavien PA. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *J Hepatol.* 2006; 45 (1): 35–42. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.020
8. Teriitehau C, Deschamps F, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol.* 2010 Aug;17 (8):2081–9. DOI: 10.1245/s10434-010-0979-2

Информация об авторах:

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Ложкин Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Петров Леонид Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: leonid_petrov@mail.ru

Исаева Аиша Гасановна, клинический ординатор отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. E-mail: sheer.brida@gmail.com .ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

Information about authors:

Dmitry V. Sidorov, MD, head of the Department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail V. Lozhkin, PhD, leading researcher, Department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Leonid O. Petrov, PhD, senior researcher, Department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: leonid_petrov@mail.ru

Aisha G. Isaeva, clinical resident of the Department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: sheer.brida@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>



СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

А.А.Калининская¹, Я.В.Морозова², Д.С.Терентьева¹

1. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11
2. Медицинский институт ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Цель. Изучение мнения пациентов, врачей-стоматологов и студентов-медиков о применении информационно-телекоммуникационных технологий в стоматологии.

Материалы и методы. Социологический метод исследования. Опрошено 450 пациентов, 102 врача-стоматолога и 152 студента стоматологического факультета Белгородского государственного университета.

Результаты. Анкетирование показало, что пациенты плохо информированы по поводу использования информационно-телекоммуникационных технологий в стоматологии (48,6% опрошенных отметили, что термин «телемедицина» им незнаком). Среди студентов и пациентов приоритетную позицию занимают телеконсультации (73,8–83,8%), среди врачей — образовательные мероприятия (90,2%). При этом от 75 до 90% врачей и студентов хотели бы получить дополнительные знания о телемедицинских технологиях, около половины врачей и более 60% студентов готовы участвовать в телемедицинских программах.

Заключение. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что внедрение телемедицины в образовательный и лечебно-диагностический процессы в стоматологии является целесообразным.

Ключевые слова:

телемедицинские технологии, информационно-коммуникационные технологии

Оформление ссылки для цитирования статьи

Калининская А.А., Морозова Я.В., Терентьева Д.С. Социологические аспекты внедрения информационно-телекоммуникационных технологий в стоматологии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 149-155. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-16

Для корреспонденции

Калининская Алефтина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением организации лечебно-профилактической помощи ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Адрес: 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. E-mail: akalininskaya@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.09.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



SOCIOLOGICAL ASPECTS OF IMPLEMENTATION OF INFORMATION AND TELECOMMUNICATION TECHNOLOGIES IN DENTISTRY

A.A.Kalininskaya¹, Ya.V.Morozova², D.S.Terentyeva¹

1. Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow 127254, Russia
2. Medical Institute of Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, Russia

Abstract

The objective. The study of the views of patients, dentists and medical students to the application of information and telecommunication technologies in dentistry.

Materials and methods. The method of sociological research. Interviewed 450 patients, 102 of a dentist and 152 students of the dental faculty of the Belgorod state University.

Results. The survey demonstrated that patients are ill-informed about the use of information and telecommunication technologies in dentistry (48,6% of the respondents noted that the term “telemedicine” is unfamiliar to them). Among students and patients in the priority position occupied by teleconsultations (73.8–83,8%), among physicians and educational activities (90,2%). While 75 to 90% of doctors and students wanted to obtain more knowledge about telemedicine technology, about half of physicians and more than 60% of the students are willing to participate in telemedicine programs.

Conclusion. Based on the obtained results, we can conclude that the introduction of telemedicine in educational and medical-diagnostic processes in dentistry is advisable.

Keywords:

telemedicine technologies, information and communication technologies

For citation

Kalininskaya A.A., Morozova Ya.V., Terentyeva D.S Sociological aspects of implementation of information and telecommunication technologies in dentistry. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 149–155. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-16

For correspondence

Aleftina A. Kalininskaya, MD, professor, head of the Department of organization of medical-preventive care, Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 11 Dobrolyubova str., Moscow 127254, Russia. E-mail: akalininskaya@yandex.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 20.09.2017, accepted for publication 30.11.2017

Телемедицина, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1997), — это метод предоставления услуг по медицинскому обслуживанию с использованием информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) там, где расстояние является критическим фактором. С развитием ИКТ и применением их в других сферах медицины (образовательной, управленческой, экономической, научной) ВОЗ в 2005 г. приняла более широкий термин «электронное здравоохранение», под которым подразумевается использование ИКТ как в данном конкретном месте, так и на расстоянии. Этот термин объединяет все сферы применения ИКТ в здравоохранении, в том числе и телемедицину как одно из направлений [1, 2].

Техническое обеспечение телемедицинских систем зависит от уровня развития техники. В этом отношении за последние 20 лет произошли существенные изменения, относящиеся к технологиям, габаритно-весовым характеристикам оборудования, его стоимости, что кардинально расширило возможности телемедицины.

В 2000-х гг. стала широко доступна портативная компьютерная техника (ноутбуки, планшетные компьютеры, смартфоны), специализированное программное обеспечение, мегабитные каналы связи, цифровое медицинское оборудование [3–5].

Расширилось использование телемедицинских технологий в образовательном процессе медицинских кадров, в том числе в непрерывном медицинском образовании [6–9].

Дистанционная форма обучения также активно используется в стоматологии [10, 11].

Цель исследования — изучение мнения пациентов, врачей-стоматологов и студентов-медиков о применении информационно-телекоммуникационных технологий в стоматологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом анкетирования были изучены информированность и отношение разных категорий медицинских работников к внедрению информационных методов в различные сферы стоматологии. Проведено анкетирование студентов стоматологического факультета медицинского вуза и врачей-стоматологов. Кроме того, в качестве потенциальных потребителей услуг телемедицины опрошены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии. При обработке анкет использовались параметрические и непараметрические статистические методы (критерий Стьюдента, метод ранговой корреляции).

Статистическому анализу подверглись 450 анкет

пациентов, обратившихся к стоматологу, 102 анкеты врачей-стоматологов и зубных врачей и 152 анкеты студентов стоматологического факультета Белгородского государственного университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дефицит кадров и недостаточная квалификация некоторой части медицинских работников являются причиной большого количества ошибок при диагностике и лечении заболеваний полости рта. Внедрение информационных технологий в практическую деятельность стоматологической службы будет способствовать обеспечению населения более квалифицированной медицинской помощью, внедрению системы обеспечения и контроля качества медицинской помощи, повышению профессионального уровня медицинского персонала.

Использование ИКТ в стоматологии необходимо для обеспечения единых стандартов стоматологической помощи населению, преемственности в диагностике, лечении и профилактике заболеваний полости рта.

Перед началом внедрения информационных технологий в практику работы стоматологической помощи в пилотной территории нами было проведено социологическое исследование среди основных категорий медицинских кадров в стоматологии.

По данным анкетирования термин «телемедицина» был знаком только 23,7% пациентов, 27,7% имеют приблизительное представление о данном термине, 48,6% — термин незнаком.

В анкетах выяснялось отношение пациентов к внедрению ведущих направлений электронного здравоохранения — телеконсультаций, дистанционного образования, организационно-управленческих мероприятий, которые были положительно оценены 58,2, 46,7 и 52,4% респондентов соответственно. Отрицательных оценок было меньше — 21,4, 18,8 и 13,4% соответственно.

При этом 64,8% респондентов позитивно относятся к размещению в сети Интернет материалов по профилактике стоматологической патологии, информации о новых достижениях стоматологии, о специалистах стоматологического профиля, ориентированных непосредственно на оказание медицинских услуг населению.

Социологическое исследование показало, что информационные методы являются востребованными для населения вследствие высокой распространенности заболеваний, недостаточной удовлетворенности качеством стоматологической помощи и доступности по месту жительства. Большинство респондентов положительно относятся к перспекти-

вам применения информационных технологий. Относительно высокая доля неопределенных ответов на вопросы, относящиеся к конкретным аспектам телемедицины, объясняется, по-видимому, недостаточным уровнем информированности пациентов и населения в целом о возможностях телемедицины.

В процессе исследования нами были проведены социологические опросы врачей-стоматологов, касающиеся их отношения к использованию ИКТ в стоматологии. Анкетирование врачей проводилось в стоматологических поликлиниках Белгородской области непосредственно на рабочих местах, а также при проведении научно-практических конференций.

В результате анкетирования было установлено, что компьютерное оборудование имеется во всех медицинских организациях. В 57,5% медицинских организаций стоматологического профиля, врачи которых были охвачены анкетированием, имелось цифровое рентгеновское оборудование, в том числе полученное по программе модернизации здравоохранения.

Умение работать на компьютере отметили 88,1% врачей, в то же время 9,7% опрошенных не имели навыков работы с компьютерной техникой. Использовали в работе результаты компьютерной обработки данных 54,2% респондентов.

Анализ использования телекоммуникационных технологий показал, что 68,2% респондентов используют электронную почту, 61,5% — Интернет, в том числе для поиска необходимых для работы документов, 27,3% — программу видеоконференцсвязи Skype.

Термин «телемедицина» был знаком 69,0% врачей, 19,7% врачей не знали его значения, а 11,3% имели нечеткое представление о его сути. Среди респондентов 31,5% узнали о телемедицине из медицинских изданий, 18,5% — из средств массовой

информации, 22,9% — из Интернета, 18,3% — на научно-практических конференциях, 8,8% присутствовали при демонстрации телемедицинских систем.

Анализ ответов на вопросы об отношении к телемедицине показал, что 82,3% врачей положительно относятся к внедрению телемедицинских технологий (табл. 1).

Самую высокую оценку получила потребность в дистанционном образовании (90,2%), что может быть объяснено необходимостью регулярного прохождения сертификационных курсов для подтверждения квалификационных категорий по различным разделам стоматологии, необходимостью владения современными методами диагностики и лечения для поддержания личной конкурентоспособности на рынке стоматологических услуг. Несколько меньше положительное отношение к телемедицинским консультациям (70,5%) и управленческим мероприятиям (67,7%). При этом отрицательное отношение к внедрению телемедицины выражают небольшое число врачей (от 12,3% в отношении управленческого направления электронного здравоохранения до 21,9% в отношении телеконсультаций), что может быть объяснено отсутствием соответствующего опыта работы на компьютере у опрошенных врачей.

Результаты социологических опросов показали, что даже в условиях отсутствия у врачей опыта работы с ИКТ на момент проведения анкетирования прослеживается их желание освоить информационно-телекоммуникационные технологии. Так, 72,8% врачей выразили желание больше узнать о телемедицине, 47,5% хотели бы освоить практические методы, 50,6% выразили готовность к участию в телемедицинских программах.

Таблица 1. Результаты анкетирования врачей-стоматологов по вопросам применения информационно-телекоммуникационных технологий (в % к итогу)

Table 1. The results of the survey of dentists on the application of information and telecommunication technologies (% of total)

№	Вопрос	Да	Нет	Не знаю	Всего
1.	Нужны ли в принципе технологии электронного здравоохранения?	82,3	6,3	11,4	100,0
2.	Есть ли потребность в телемедицинских консультациях по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии?	70,5	21,9	7,6	100,0
3.	Есть ли потребность в дистанционном образовании по стоматологии?	90,2	8,3	1,5	100,0
4.	Есть ли потребность в применении информационных технологий в управлении?	67,7	12,3	20,0	100,0
5.	Есть ли потребность в размещении профилактических ресурсов по стоматологии для населения в Интернете?	74,5	18,6	7,9	100,0

Важно отметить, что в числе врачей, которые имели понятие о телемедицине, 83,4% хотели бы пополнить знания по этому вопросу, а среди респондентов, не имеющих понятия о сути предмета, — только 54,2% ($p < 0,01$).

Готовность к практическому использованию телемедицины выразили преимущественно врач-стоматологи, имеющие опыт использования ИКТ в работе и повседневной жизни.

Социологические опросы показали, что для врачей-стоматологов более востребованным является использование телеобразовательных технологий, чем телеконсультаций, что, возможно, объясняется относительным информационным дефицитом у специалистов, работающих в небольших поликлиниках и отдельных кабинетах. Эти особенности были учтены при планировании информационного обеспечения врачей-стоматологов, а также для планирования образовательных программ.

В процессе исследования нами было проведено анкетирование студентов-стоматологов четвертого курса Медицинского института НИУ «БелГУ». Именно им предстоит в ближайшие годы обеспечивать внедрение методов электронного здравоохранения в практику.

Задачами анкетирования студентов являлось выяснение их уровня информированности по вопросам телемедицины и электронного здравоохранения, уровня компьютерной грамотности, наличия опыта применения ИКТ в учебе, отношения к применению телемедицинских технологий.

В отличие от врачей, все 100% анкетированных студентов используют компьютерную технику в учебном процессе и повседневной жизни, что отражает рост компьютерной грамотности у молодого поколения,

прежде всего студентов, изучающих общую и медицинскую информатику в рамках школьной и вузовской учебных программ, и потенциально способствует внедрению телемедицинских методов. Термин «телемедицина» был знаком 82,7% студентов.

Анализ результатов анкетирования показал, что студенты более позитивно настроены на внедрение телемедицинских методов, чем врачи (табл. 2).

Положительно оценивают внедрение технологий электронного здравоохранения 86,4% опрошенных, потребность в телеконсультациях видят 83,8%, дистанционном образовании — 74,9%, применении в управленческом процессе — 73,8%, профилактической работе — 81,3% респондентов. По сравнению с врачами, студентами выше оценивается потребность в телеконсультациях. Также выше они оценивают роль размещения профилактических ресурсов в Интернете.

Среди анкетированных 78,5% студентов хотели бы больше знать о телемедицине, 69,1% выразили желание освоить практические методы, 61,3% — готовность к участию в телемедицинских программах, что позволяет надеяться на дальнейшее развитие телемедицины с приходом на рабочие места молодых специалистов.

Только незначительная часть студентов (от 3,3 до 12,3%) высказали негативное отношение к различным направлениям электронного здравоохранения.

При сопоставлении результатов анкетирования трех групп респондентов (пациенты, врачи-стоматологи, студенты) был выявлен ряд особенностей по трем показателям:

- осведомленность о телемедицине;
- оценка потребностей в телемедицинских услугах;
- готовность к участию в телемедицинских услугах.

Таблица 2. Результаты анкетирования студентов стоматологического факультета по вопросам применения информационно-телекоммуникационных технологий (в % к итогу)

Table 2. The results of questionnaire of students of the stomatological faculty on the use of information and telecommunication technologies (% of total)

№	Вопрос	Да	Нет	Не знаю	Всего
1.	Нужны ли в принципе технологии электронного здравоохранения?	86,4	3,3	10,3	100,0
2.	Есть ли потребность в телемедицинских консультациях по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии?	83,8	8,9	7,3	100,0
3.	Есть ли потребность в дистанционном образовании по стоматологии?	74,9	12,3	12,8	100,0
4.	Есть ли потребность в применении информационных технологий в управлении?	73,8	9,3	16,9	100,0
5.	Есть ли потребность в размещении профилактических ресурсов по стоматологии для населения в Интернете?	81,3	7,4	11,3	100,0

Осведомленность респондентов оценивалась уровнем понимания термина «телемедицина». Наиболее высокой она оказалась у студентов, несколько ниже — у врачей-специалистов и недостаточной — у пациентов. При этом определена высокая степень различия по критерию Стьюдента между всеми тремя категориями анкетированных ($p < 0,001$).

Отношение к применению технологий электронного здравоохранения оценивалось по ответам на вопросы «Нужны ли в принципе технологии электронного здравоохранения?»; «Есть ли потребность в телемедицинских консультациях по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии?»; «Есть ли потребность в дистанционном образовании по стоматологии?»; «Есть ли потребность в применении информационных технологий в управлении?», «Есть ли потребность в применении информационных технологий в управлении?»

У студентов и пациентов приоритетную позицию среди телемедицинских услуг занимают телеконсультации (73,8–83,8%), у врачей — образовательные мероприятия (90,2%). Наименьшее предпочтение отдано у студентов и врачей управленческим аспектам применения электронных технологий, у пациентов — образовательным.

Важно, что около 60% пациентов высказались положительно о перспективах внедрения электронных технологий, в частности, телеконсультаций, что означает потенциальную готовность стать потребителями телемедицинских услуг.

В медицинских организациях региона имеется

достаточная технологическая база для получения и передачи медицинской информации в виде современного рентгеновского оборудования, компьютерной техники и телекоммуникационных каналов.

От 75 до 90% врачей и студентов хотели быть получить дополнительные знания о телемедицинских технологиях, около половины врачей и более 60% студентов готовы участвовать в телемедицинских программах, что свидетельствует о достаточной мотивации для внедрения телемедицинских технологий и услуг.

В целом во всех категориях респондентов преобладают положительные оценки развития электронных технологий в здравоохранении, которые относятся, прежде всего, к клиническим, образовательным и профилактическим составляющим телемедицины.

ВЫВОДЫ

Медицинские работники позитивно оценивают возможности телемедицинских технологий в стоматологии, которые потенциально способны повысить качество медицинской помощи и их профессиональную квалификацию. Вместе с тем информированность по вопросам телемедицины является недостаточной во всех группах анкетированных, компьютерная грамотность наиболее высока у студентов, но недостаточна у части врачей, что необходимо учитывать при формировании учебных программ для курсов повышения квалификации.

Список литературы

1. Леванов В. М. От телемедицины до электронного здравоохранения: эволюция терминов. Медицинский альманах. 2012; 2: 16–19.
2. Scott RE, Mars M, Jordanova M. Would a Rose By Any Other Name — Cause Such Confusion? Journal of the International Society for Telemedicine and eHealth. 2013; 1 (2): 52–53.
3. Столяр В. Л., Атьков О. Ю. Четырехлетний опыт телемедицинских консультаций и телеобучения врачей на основе видеоконференцсвязи. Тезисы докладов III международного симпозиума «Телемедицина и проблемы передачи изображений». М., 2000, с. 51–52.
4. Агранович, Н. В., Ходжаян А. Б. Возможности и эффективность дистанционного обучения в медицине. Фундаментальные исследования. 2012; 3–3: 545–547.
5. Владзимирский А. В. Возможности телемедицинских технологий в стоматологии. Заместитель главного врача. 2016; 4: 88–94.
6. Агафонов Б. В., Дьяченко Т. Ю., Молочков А. В., Руденко М. В. Концепция применения информационно-коммуникационных технологий в непрерывном профессиональном

усовершенствовании врачей. Вестник последипломного медицинского образования. 2011; 2: 7–10.

7. Музычина А. А., Агафонова Г. Ю., Бугоркова И. А., Александров Е. И. Дистанционная форма обучения при подготовке врачей-интернов стоматологов. Медико-социальные проблемы семьи. 2012; 3–4: 142–143.

8. Богомолов Б. П., Соловьева А. М., Сорокина А. А. Современная образовательная технология для обучения врачей по инфекционной стоматологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 81–83.

9. Леванов В. М., Камаев И. А., Цыбусов С. Н., Никитин А. Ю. Формирование электронной информационно-образовательной среды непрерывного медицинского образования. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016, 310 с.

10. Трофимец Е. К., Суржанский С. К., Азаров А. В. Дистанционное образование в системе последипломной подготовки врача-стоматолога в условиях реформирования бюджетной стоматологии. Сборник научных трудов Sworld. 2010; 4: 37–39. Доступно по: <http://www.sworld.com.ua/index.php/>

ru/pedagogy-psychology-and-sociology/interactive-learning-technologies-and-innovations-in-education/1456-trofimets-ec-surzhansky-sc-azarov-av

11. Галичев Д. А., Голдобина П. В., Панченко М. Н., Таракано-

ва В. А. МГМСУ–НижГМА: история сотрудничества в области телемедицины и стоматологии. Материалы ВИИ Всероссийской конференции «История стоматологии». М.: МГМСУ, 2012, с. 29–31.

References

1. Levanov VM. From telemedicine to electronic public health service: evolution of terms. Medical Almanac. 2012; 2: 16–19. (In Russian).
2. Scott RE, Mars M, Jordanova M. Would a Rose By Any Other Name — Cause Such Confusion? Journal of the International Society for Telemedicine and eHealth. 2013; 1 (2): 52–53.
3. Stolyar VL, At'kov OYu. Four years of experience telemedical consultations and distance learning of doctors on the basis of videoconferencing. Proceedings III International Symposium «Telemedicine and transmission problems images». Moscow, 2000, pp. 51–52. (In Russian).
4. Agranovich NV, Hodzhajan AB. Opportunities and effective for distance learning in medicine. Fundamental Research. 2012; 3–3: 545–547. (In Russian).
5. Vladimirovskii A. V. Vozmozhnosti teleditsinskikh tekhnologii v stomatologii. Zamestitel' glavnogo vracha. 2016; 4: 88–94. (In Russian).
6. Agafonov B. V., D'yachenko T.Yu., Molochkov A. V., Rudenko M. V. Kontsepsiya primeneniya informatsionno-kommunikatsionnykh tekhnologii v nepreryvnom professional'nom usovershenstvovanii vrachei. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. 2011; 2: 7–10. (In Russian).
7. Muzychina AA, Agafonova GYu, Bugorkova IA, Aleksandrov Ye.

- Distance Education in the Training of Dental Interns. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2012; 3–4: 142–143. (In Russian).
8. Boromolov BP, Solovjeva AM, Sorokina AA. Modern tutorial technologies for physicians specializing in the infection dentistry. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2014; 1: 81–83. (In Russian).
9. Levanov VM, Kamaev IA, Tsybusov SN, Nikonov AYU. Formirovanie elektronnoi informatsionno-obrazovatel'noi sredy nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniya [Formation of electronic information-educational environment of continuing medical education]. N. Novgorod, 2016, 310 p. (In Russian).
10. Trofimets EK, Surzhanskii SK, Azarov AV. Distsionnoe obrazovanie v sisteme poslediplomnoi podgotovki vracha-stomatologa v usloviyakh reformirovaniya byudzhetochnoy stomatologii. Proceedings of Sworld. 2010; 4: 37–39. Available at: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/pedagogy-psychology-and-sociology/interactive-learning-technologies-and-innovations-in-education/1456-trofimets-ec-surzhansky-sc-azarov-av> (In Russian).
11. Galichev D. A., Goldobina P. V., Panchenko M. N., Tarakanova V. A. Moscow State University of Medicine and Dentistry–Nizhny Novgorod State Medical Academy: history of collaboration in telemedicine and dentistry. Materials of VII all-Russian conference «History of dentistry». Moscow, 2012, pp. 29–31. (In Russian).

Информация об авторах:

Калининская Алефтина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением организации лечебно-профилактической помощи ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. E-mail: akalininskaya@yandex.ru

Морозова Яна Викторовна, ассистент кафедры стоматологии общей практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: yagontsa89@mail.ru

Терентьева Дина Станиславовна, научный сотрудник отделения организации лечебно-профилактической помощи ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

Information about authors:

Alefina A. Kalininskaya, MD, professor, head of the Department of organization of medical-preventive care, Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: akalininskaya@yandex.ru

Yana V. Morozova, assistant of department of general dentistry, Medical Institute of Belgorod State National Research University. E-mail: yagontsa89@mail.ru

Dina S. Terentyeva, researcher at the Department of organization of medical-preventive care, Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation



МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ ИЛИ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ – АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС ДЛЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Е.В.Песенникова¹, О.В.Гриднев¹, С.С.Кучиц²

1. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского», Департамента здравоохранения г. Москвы, 124489, Россия, г. Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Резюме

Цель исследования. На основе анализа нормативно-правовых документов современного периода рассмотреть взаимоотношения между понятиями «медицинская услуга» и «медицинская помощь» в работе государственных медицинских учреждений.

Материалы и методы. В ходе исследования выполнен анализ более 18 нормативно-правовых документов, вышедших за период с 1990 по 2017 гг., проведен анализ судебной практики и соответствующих теме источников литературы (периодические издания).

Результаты. Проведенный анализ позволил выделить этапы развития организационно-правовых основ оказания платных медицинских услуг в РФ и динамику взаимоотношения терминов «медицинская помощь» и «медицинская услуга». Выявлено, что понятие «медицинской услуги» появилось значительно позже и связано с развитием платных медицинских услуг и необходимостью становления правовых аспектов здравоохранения. Оказание медицинской помощи регулируется в основном нормами публичного права, а предоставление медицинских услуг — нормами частного права. Понятие «медицинская помощь» является более широким, чем «медицинская услуга» с позиций социального аспекта. В то же время понятие «медицинская услуга» может рассматриваться более широко, чем медицинская помощь в случаях, когда речь идет не только о мерах, направленных на лечение пациента, но и о предоставлении дополнительных сервисных услуг пациенту в процессе получения медицинской помощи.

Заключение. Таким образом, нами сделан вывод, что категории «медицинская помощь» и «медицинская услуга» не должны отождествляться, но также и не являются совершенно разными понятиями, а в большей степени вступают в отношения частичного пересечения. Необходимость разграничения понятий «медицинская помощь» и «медицинская услуга» продиктована не только категориальными отношениями или мнением населения и медицинского сообщества, но и необходимостью правового обеспечения процесса оказания платных медицинских услуг заведениями государственной формы собственности.

Ключевые слова:

медицинское право, порядок предоставления платных медицинских услуг, бесплатная медицинская помощь, права пациента, рынок медицинских услуг, медицинская услуга

Оформление ссылки для цитирования статьи

Песенникова Е.В., Гриднев О.В., Кучиц С.С. Медицинские услуги или медицинская помощь – актуальный вопрос для государственных учреждений здравоохранения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 156-164. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-17

Для корреспонденции

Песенникова Елена Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Информация о финансировании. Подготовка статьи осуществлена из личных средств авторов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.

MEDICAL SERVICES OR MEDICAL CARE – AN URGENT ISSUE FOR PUBLIC HEALTH INSTITUTIONS

E.V.Pesennikova¹, O.V.Gridnev¹, S.S.Kuchits²

1. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia

2. M. Konchalovskiy City Clinical Hospital, Department of health of Moscow, 2/1. Kashtanovaya alleya, Zelenograd 124489, Russia

Abstract

Purpose. To consider the relationship between the concepts of “medical service” and “medical care” in the work of public medical institutions, based on the analysis of normative legal documents of the modern period.

Materials and methods. In the course of the research, more than 18 legal and regulatory documents that were published during the period from 1990 to 2017 were analyzed, an analysis of judicial practice and related literature sources (periodicals) was carried out.

Results. The analysis made it possible to distinguish the stages in the development of the organizational and legal framework for the provision of paid medical services in the Russian Federation and the dynamics of the relationship between the terms “medical care” and “medical service”. It was revealed that the concept of “medical services” appeared much later and was associated with the development of paid medical services and the need to establish legal aspects of health care. The provision of medical assistance is regulated mainly by public law, and the provision of medical services is governed by private law. The term “medical care” is broader than the “medical service” from the standpoint of the social aspect. At the same time, the concept of “medical service” can be considered more widely than medical care in cases when it is not only about measures aimed at treating the patient, but also about providing additional services to the patient in the process of receiving medical care.

Conclusion. Thus, we concluded that the categories of medical care and medical services should not be identified, but also not completely different concepts, but rather enter into a partial intersection relationship. The need to distinguish between the concepts of “medical care” and “medical service” is dictated not only by the category relations or opinion of the population and the medical community, but also by the need for legal support for the process of providing paid medical services with state-owned establishments.

Keywords:

medical law, the procedure for providing paid medical services, free medical care, patient rights, the market of medical services, medical services

For citation

Pesennikova E.V., Gridnev O.V., Kuchits S.S. Medical services or medical care – an urgent issue for public health institutions. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 156-164. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-17

For correspondence

Elena V. Pesennikova, PhD, assistant of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia. E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com .ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Information about funding. Preparation of articles made from the personal funds of the authors.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 10.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

Медицинская отрасль права является комплексной, так как включает в себя нормы различных отраслей права, регулирующих правоотношения между медицинскими учреждениями, страховыми компаниями, получателями медицинской помощи и государством в целом. Учитывая тенденции последних лет, договор о предоставлении медицинских услуг играет все большую роль в регулировании медицинских правоотношений, в том числе и в государственном секторе здравоохранения. Однако медицинская помощь является, в том числе, и социальной гарантией государства, и игнорировать ее социальный характер невозможно и нецелесообразно.

За последнее десятилетие существенно изменился правовой подход к понятиям «медицинская услуга» и «медицинская помощь», в том числе в связи со значительным ростом доли медицинских услуг, предоставляемых на платной основе. В результате медицинская услуга приобрела свойства товара, и статус пациента был переведен в статус потребителя с возросшим объемом прав, которые стали объектом гражданского права. Вопросы определения дефиниций «медицинская услуга» и «медицинская помощь» широко обсуждаются как экспертами в области организации здравоохранения и медицинского права, так и пациентами.

Положения Постановления Правительства № 1006 обозначили условия, при соблюдении которых государственное медицинское учреждение имеет право оказывать платные медицинские услуги. Появление этого документа также провозгласило тот факт, что государственные медицинские учреждения становятся участниками рынка предоставления медицинских услуг. Принятие закона № 326 об обязательном медицинском страховании и переход на одноканальную систему финансирования государственных учреждений здравоохранения подчеркнуло необходимость развития государственными учреждениями здравоохранения платных медицинских услуг для обеспечения финансовой стабильности учреждения и возможности его развития.

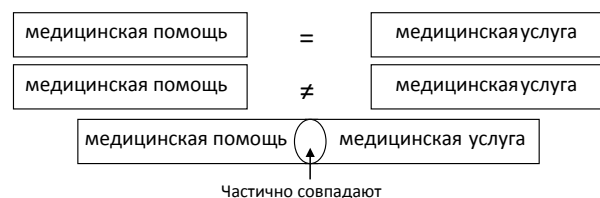


Рисунок. Подходы к соотношению понятий «медицинская помощь» и «медицинские услуги» (представлены автором)

Figure. Approaches to the correlation of the concepts «medical aid» and «medical services». (presented by the author)

В свою очередь, участие частных медицинских организаций в оказании программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам завершило процесс формирования конкурентной среды на рынке медицинских услуг. При этом следует учесть, что актуальность четкого разграничения понятий «медицинская услуга» и «медицинская помощь» в рамках обеспечения защиты прав как пациентов, так и медицинских организаций значительно возросла.

Цель нашего исследования — на основе анализа нормативно-правовых документов современного периода рассмотреть взаимоотношения между понятиями «медицинская услуга» и «медицинская помощь» в работе государственных медицинских учреждений.

В ходе проведения анализа решаются научно-практические задачи, связанные с обеспечением правовой защиты государственного медицинского учреждения при оказании платных медицинских услуг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования выполнен анализ более 18 нормативно-правовых документов, регламентирующих оказание медицинских услуг, вышедших за период с 1990 по 2017 гг., проведен анализ судебной практики и некоторых постановлений Верховного Суда РФ по спорным вопросам оказания медицинских услуг, проанализировано 10 источников литературы, в которых рассматриваются вопросы определения понятий «медицинской услуги» и «медицинской помощи».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе проведенного анализа литературных источников подходы к соотношению понятий «медицинская услуга» и «медицинская помощь» могут быть представлены в трех ракурсах (рисунок).

Учитывая развитие договорных отношений в здравоохранении, в новой системе пациент выступает не только как больной, но и как потребитель медицинских услуг, медицинского страхования [1]. Отождествление понятий «медицинская услуга» и «медицинская помощь» было встречено отрицательно среди практикующих врачей, так как в этом случае рождается конфликт между исторически сложившимися отношениями врача и общества. Услуга, в отличие от медицинской помощи, может быть товаром, поскольку является предметом договора, подразумевает возмездность оказания и не всегда жизненно необходима. Во многих официальных документах различия между этими понятиями

не существует, и потому платные формы услуг, в понимании общества, часто отождествляются с медицинской помощью, тогда как многие медики еще на начальном периоде развития принципа платности в системе здравоохранения выступали «за заслон расширительному толкованию медицинской помощи до медицинского обслуживания» [2, 3].

На наш взгляд, отождествление понятий «медицинской услуги» и «медицинской помощи» может привести к весомым юридическим последствиям и смешению неравнозначных понятий.

Так, в судебной практике споры по поводу медицинской помощи по договорам страхования в основном рассматривали как вытекающие из договора страхования, поэтому к ним не применяли нормы Закона «О защите прав потребителей», а использовали нормы Гражданского кодекса РФ и специальное законодательство о страховании, в том числе и медицинском.

Данная позиция нашла отражение в Постановлении Пленума Верховного Суда РФ № 7 от 29.09.1994 г. [4] и в разъяснениях «О некоторых вопросах, связанных с применением Закона РФ «О защите прав потребителей»» [5].

Однако последующая редакция Постановления Пленума Верховного Суда РФ фактически признает на законодательном уровне, что медицинская деятельность является услугой, закрепив в тексте применение закона РФ «О защите прав потребителей» «к отношениям по предоставлению гражданам медицинских услуг, оказываемых медицинскими организациями в рамках добровольного и обязательно медицинского страхования» [6].

В европейских стандартах ИСО 9001 медицинскую помощь определяют как «деятельность по ремонту биологических систем человеческого организма» [7].

Более конкретное определение «медицинской услуги» и «медицинской помощи» приводится в Федеральном законе № 323 (№ 323-ФЗ), при этом происходит их разграничение как неравных понятий. Стоит отметить, что ранее действующая редакция № 323-ФЗ содержала только понятие «медицинская помощь». И лишь в новой редакции введена дефиниция «медицинская услуга» как «медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение» [8].

При этом «медицинская помощь» раскрывается через медицинскую услугу — «комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг» [9].

На наш взгляд, медицинская помощь и медицинские услуги являются составными медицинской деятельности, под которой можно понимать комплекс мероприятий, осуществляемых в рамках единого процесса профилактики, диагностики, лечения, реабилитации пациента.

Одним из основных критериев разграничения медицинской помощи и медицинской услуги, признаваемых большинством исследователей, является плата за их предоставление. Например, определение, данное Дроздовой А.В.: «медицинские услуги представляют собой платные мероприятия (или комплекс платных мероприятий), не связанные с выполнением работ и осуществляемые в рамках медицинской деятельности медиками-профессионалами, направленные на профилактику заболеваний, их диагностику и лечение для удовлетворения потребностей граждан в поддержании и восстановлении здоровья» [10].

Такой позиции придерживается большинство исследователей, хотя существует и позиция относительно их отождествления [11].

Заслуживает внимания и позиция, в соответствии с которой медицинская услуга является более широкой категорией, которая трактуется через особенности результата деятельности при предоставлении медицинских услуг и помощи [12]. И более четко данную корреляцию трактует Тихомиров А.В., который считает, что «медицинской является услуга, содержащая медицинскую помощь» [13].

Также следует учитывать, что терминологически понятие «помощь» носит социальный характер, а не экономический или рыночный. То есть медицинская деятельность в этом случае оказывается на профессиональном уровне в силу клятвы Гиппократова и не может носить возмездный характер. А понятие медицинской услуги сформировалось в отрасли здравоохранения позже.

Однако с практической точки зрения ввести разграничение между понятиями «медицинская услуга» и «медицинская помощь», с нашей точки зрения, наиболее важно в правовом понимании: оказание медицинской помощи регулируется в основном нормами публичного права, а предоставление медицинских услуг — нормами частного права.

Так, термин «медицинская помощь» в ГК РФ не встречается, а понятие «медицинская услуга» приведено в перечне услуг, что позволяет отнести его к гражданско-правовым отношениям [14].

Кроме того, одноразовое медицинское обслуживание одного пациента может выступать в виде простой, сложной или комплексной медицинской услуги. Медицинское обслуживание человека в течение всей его жизни или предоставляемое, напри-

мер, медицинским заведением всем лицам, находящимся в нем на лечении, выходит за пределы гражданско-правового регулирования в сферу публичного права и не может ограничиваться термином «медицинская услуга».

А. В. Тихомиров, посвятивший значительное внимание исследованию проблем оказания медицин-

ских услуг, считает, что в связи с тем, что понятие «медицинская помощь» не является правовой категорией, оно не должно употребляться в правовых актах [15].

Проведенный анализ позволил выделить этапы развития организационно-правовых основ оказания платных медицинских услуг в РФ (таблица).

Таблица. Этапы развития организационно-правовых основ оказания платных медицинских услуг*
Table. The stages of development of organizational and legal basis of rendering of paid medical services

Период	НПА	Направления развития
28.06.1991	Закон РФ N 1499-1	Правовые, экономические и организационные основы медицинского страхования населения
22.07.1993	Постановление ВС РФ №5487-1 [16]	Правовые, организационные и экономические принципы в области охраны здоровья граждан
09.07.1995	Письмо Минздравмедпрома России №147-16-86 [17]	Утверждена форма квитанции для оформления расчетов с населением
13.01.1996	Постановление Правительства РФ №27 [18]	Введена возможность оказания ПМУ в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, правила предоставления ПМУ
26.01.1996	Гражданский кодекс РФ (ч. 2) № 14-ФЗ	Регламентация договорных отношений при оказании ПМУ
18.04.1996	Приказ Минздравмедпрома России №148 (приложение 1) [19]	Порядок предоставления лицензии на оказание ПМУ
25.09.1998	Федеральный Закон №158-ФЗ (гл. 3, ст. 17, 16) [20]	Лицензирование ПМУ
10.11.1999	Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг [21]	Единый методический подход к расчету стоимости медицинских услуг
20.12.2000	Приказ Минздрава России от №445/77 [22]	Порядок оказания ПМУ за счет средств негосударственных источников финансирования
20.02.2001	Постановление Правительства РФ №132 [23]	Утверждение перечня ПМУ, не облагаемых НДС
10.04.2001, 16.07.2001	Приказы Минздравсоцразвития России №113 и №268 [24]	Классификация ПМУ
07.02.2002	Закон РФ №2300-1 [25]	Защита прав потребителей ПМУ
06.05.2003	Постановление Правительства РФ №255 [26]	Обеспечение государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи
29.11.2010	Федеральный закон №326-ФЗ [27]	Организационно-правовая регламентация отношений в процессе ОМС
21.11.2011	ФЗ №323-ФЗ [28]	Введена дефиниция «медицинская услуга», закреплено право на получение ПМУ, общий порядок их оказания и оплаты
4.10.2012	Постановление Правительства РФ №1006 [29]	Порядок предоставления медицинскими организациями ПМУ
19.12.2015	Постановление Правительства РФ №1382 [30]	Принимается на каждый год – формирование и экономическое обоснование программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи
Постановления региональных властей**		Определяют порядок и перечень ПМУ в по регионам

* Определены автором по результатам анализа и экспертизы нормативно-правовой базы.

**Постановления региональных властей «О порядке и условиях предоставления дополнительных медицинских и иных услуг населению в лечебно-профилактических учреждениях» и «Об утверждении перечня платных медицинских услуг, оказываемых муниципальными учреждениями здравоохранения».

ВЫВОДЫ

По итогам проведенного анализа следует отметить, что необходимость разграничения понятий «медицинская помощь» и «медицинская услуга» продиктована не только категорийными отношениями или мнением населения и медицинского сообщества, но и необходимостью правового обеспечения процесса оказания платных медицинских услуг заведениями государственной формы собственности, поскольку смешение данных понятий может помешать четкому разграничению процессов оказания медицинской помощи в рамках программ государственных гарантий и в рамках оказания медицинских услуг по договору.

Проведенный анализ дает основания утверждать, что понятие «медицинская помощь» является более широким, чем «медицинская услуга» с позиций социального аспекта. Так, согласно российскому законодательству, неадекватно употребление термина «медицинская услуга» в отношении неотложной и скорой медицинской помощи, вопросов государственных профилактических программ и программ, направленных на улучшение и сохранение здоровья нации в целом, мероприятий, направленных на увеличение продолжительности

жизни населения, реабилитации инвалидов и медицинского обеспечения социально незащищенных слоев населения и некоторых других.

В то же время понятие «медицинская услуга» может рассматриваться более широко, чем медицинская помощь, в случаях, когда речь идет не только о мерах, направленных на лечение пациента, но и о предоставлении дополнительных сервисных услуг пациенту в процессе получения медицинской помощи¹.

Также в соответствии с данными статистики предоставление платных медицинских услуг чаще носит плановый характер и всегда сопряжено с необходимостью информирования граждан об их правах на медицинскую помощь в рамках программы государственных гарантий.

Таким образом, нами сделан вывод, что категории «медицинская помощь» и «медицинская услуга» не должны отождествляться, но также и не являются совершенно разными понятиями, а в большей степени вступают в отношения частичного пересечения.

¹ Речь не идет о немедицинских сервисных услугах, а только о категориях, отмеченных как условия предоставления ПМУ государственными учреждениями в ПП №1006, либо в случае выбора пациентов платной медицинской помощи в соответствии с его правами на осуществление данного выбора, заложенными в ФЗ №323.

Список литературы

1. Голышев А. Я., Носырева О. М. Концепция создания системы управления качеством в лечебно-профилактических учреждениях. Интернет-журнал «Медицинские конференции». Доступно по: URL: http://www.medico.ru/articles/management/article_001.htm
2. Яковлев Г. И. Медицинская помощь или услуга? [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40123>.
3. Токарев О. Непроторенная дорога, или Кое-что о медицинском праве. Медицинская газета. 17.07.98; № 57.
4. Постановление Пленума Верховного Суда РФ «О практике рассмотрения судами дел о защите прав потребителей» от 29.09.1994 г. № 7. — утратило силу. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5032/
5. Разъяснения «О некоторых вопросах, связанных с применением Закона РФ «О защите прав потребителей»: утверждены приказом Министерства РФ по антимонопольной политике и поддержке предпринимательства от 01.01.01 г. № 000. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_21455/
6. Постановление Пленума Верховного Суда РФ «О рассмотрении судами гражданских дел по спорам о защите прав потребителей» от 28 июня 2012 г. N 17. — п. 9. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131885/
7. Мелянченко Н. Качество медицинской помощи. Уточним

смысл привычного понятия [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=43191>

8. Федеральный закон от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016 г.). — ст. 2 абз 4. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
9. Федеральный закон от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016 г.). — ст. 2 абз 3. Доступно по: <http://base.garant.ru/57499516/>
10. Дроздова А. В. Понятие медицинской услуги как гражданско-правовой категории. Сибирский юридический вестник. 2004; 3: 42–46.
11. Штерн К. В. Медицинская услуга с позиций определения понятия медицинской помощи. Медицина в Кузбассе. 2007; 4: 3–6.
12. Антонов С. В. Гражданско-правовая ответственность за причинение вреда здоровью при предоставлении платных медицинских услуг. Дис. канд. ... юрид. наук: 12.00.03/ НАН Украины. Ин-т государства и права им. В. М. Корецкого. К., 2006, 204 с.
13. Тихомиров А. В. Проблемы правовой квалификации вреда здоровью при оказании медицинских услуг. Автореф. дис. ... канд. юрид. наук. М., 2008, 24 с.

14. ГК РФ от 26.01.1996 г. № 14-ФЗ. — ст. 779. Доступно по: <http://fzrf.su/kodeks/gk-2/st-779.php>
15. Тихомиров А. В. Проблематика деликта при оказании медицинской помощи на основании договора. Главный врач: хозяйство и право. 2007; 4: 2–9.
16. Постановление ВС РФ «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.1993 г. № 5487–1. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_2413/
17. Письмо Минфина РФ «Об утверждении форм документов строгой отчетности» от 20.04.1995 г. N 16–00–30–35, на основании письма Минздравмедпрома России от 09.07.95 № 147–16–86. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8670/
18. Постановление Правительства РФ «Об утверждении Правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями» от 13.01.1996 г. N 27. Доступно по: <http://base.garant.ru/105880/>
19. Приказ Минздравмедпрома России «Правила предоставления лицензии» от 18.04.1996 г. № 148: Утверждены постановлением Правительства РФ от 25.03.1996 г. № 350. Доступно по: <http://base.garant.ru/106069/>
20. Федеральный Закон «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 25.09.1998 г. № 158-ФЗ. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20392/
21. Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг (временная): утверждена Министерством здравоохранения № 01–23/4–10 и Российской академией медицинских наук № 01–02/41 от 10.11.1999 г. Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=290985#0>
22. Приказ Минздрава России «О порядке приема больных учреждениями здравоохранения федерального подчинения» от 20 декабря 2000 г. N 445/77. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_29879/
23. Постановление Правительства РФ «Об утверждении Перечня медицинских услуг по диагностике, профилактике

- и лечению, оказываемых населению, реализация которых независимо от формы и источника их оплаты не подлежит обложению налогом на добавленную стоимость» от 20.02.2001 г. № 132. Доступно по: <http://base.garant.ru/12122095/>
24. Приказ Минздравсоцразвития России «О введении в действие Отраслевого классификатора “Простые медицинские услуги”» от 10.04.2001 г. № 113; Приказ Минздравсоцразвития России «О введении в действие Отраслевого классификатора “Сложные и комплексные медицинские услуги”» от 16.07.2001 г. № 268. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_115841/
25. Закон РФ «О защите прав потребителей» от 07.02.2002 г. № 2300–1. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/
26. Постановление Правительства РФ «О разработке и финансировании выполнения заданий по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи и контроле за их реализацией» от 06.05.2003 г. № 255. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119521/
27. Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 28 ноября 2010 г. N 326-ФЗ. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289/
28. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
29. Постановление Правительства РФ «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг» от 4 октября 2012 г. N 1006. Доступно по: <http://base.garant.ru/70237118/>
30. Постановление Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» от 19 декабря 2015 г. N 1382. Доступно по: <http://base.garant.ru/71289846/>

References

1. Golyshev AY, Nosyreva OM. Kontseptsiya sozdaniya sistemy upravleniya kachestvom v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh. Medico.ru. Available at: URL: http://www.medico.ru/articles/management/article_001.htm (In Russian).
2. Yakovlev G. I. Medical care or service? MedLinks.ru [Internet]. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40123> (In Russian).
3. Tokarev O. Neprotorennaya doroga, ili koe-chto o meditsinskom prave. Meditsinskaya gazeta. 17.07.98; № 57. (In Russian).
4. Decision of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation «On the practice of consideration by courts of cases on protection of consumers' rights» of September 29, 1994, No. 7. — has lost its force. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5032/ (In Russian).

5. Explanations «On some issues related to the application of the Law of the Russian Federation on the Protection of Consumer Rights»: approved by the order of the Ministry of the Russian Federation on Antimonopoly Policy and Support of Entrepreneurship from 01.01.01 № 000. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_21455/ (In Russian).
6. Decision of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation «On consideration by courts of civil cases on disputes on the protection of consumers' rights» of June 28, 2012 No. 17. — item 9. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131885/ (In Russian).
7. Melyanchenko N. The quality of medical care. Clarify the meaning of familiar concepts MedLinks.ru [Internet]. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=43191> (In Russian).

8. Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on 03.07.2016) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (as amended and supplemented, effective from 03.10.2016.). — Art. 2 paragraph 4. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (In Russian).
9. Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on 03.07.2016) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (as amended and supplemented, effective from 03.10.2016). — Art. 2 paragraph 3. Available at: <http://base.garant.ru/57499516/> (In Russian).
10. Drozdova AV. Ponyatie meditsinskoi uslugi kak grazhdansko-pravovoi kategorii. Siberian Law Herald. 2004; 3: 42–46. (In Russian).
11. Shtern KV. Meditsinskaya usługa s pozitsii opredeleniya ponyatiya meditsinskoi pomoshchi. Medicine in Kuzbass. 2007; 4: 3–6. (In Russian).
12. Antonov SV. Civil responsibility for causing harm to health in the provision of paid medical services. Diss. 12.00.03. Kiev, 2006, 204 p. (In Russian).
13. Tikhomirov AV. Problems of legal qualification of harm to health in the provision of medical services. Diss. Mosocw, 2008, 24 p. (In Russian).
14. GK RF ot 26.01.1996 № 14-FZ. — section. 779. Available at: <http://fzrf.su/kodeks/gk-2/st-779.php>
15. Tikhomirov A. V. Problematika delikta pri okazanii meditsinskoi pomoshchi na osnovanii dogovora. Head-Doctor: Economy and Law. 2007; 4: 2–9. (In Russian).
16. Decree of the RF Armed Forces «Fundamentals of the RF Legislation on the Protection of Health of Citizens» of 22.07.1993 No. 5487–1. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_2413/ (In Russian).
17. The letter of the Ministry of Finance of the Russian Federation «On the approval of forms of strict reporting documents» dated April 20, 1995 No. 16–00–30–35, on the basis of the letter of the Ministry of Health and Social Protection of Russia from 09.07.95 № 147–16–86. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8670/ (In Russian).
18. Resolution of the Government of the Russian Federation «On Approval of the Rules for the Provision of Paid Medical Services to the Population by Medical Institutions» of 13.01.1996 No. 27. Available at: <http://base.garant.ru/105880/> (In Russian).
19. The Order of the Ministry of Public Health of Russia «Rules for the granting of a license» dated April 18, 1996 No. 148: Approved by Resolution of the Government of the Russian Federation No. 350 of March 25, 1996. Available at: <http://base.garant.ru/106069/> (In Russian).
20. Federal Law «On licensing of certain types of activities» from 25.09.1998 № 158-FZ. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20392/ (In Russian).
21. Instruction on the calculation of the cost of medical services (temporary): approved by the Ministry of Health No. 01–23/4–10 and the Russian Academy of Medical Sciences No. 01–02/41 of 10.11.1999. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=290985#0> (In Russian).
22. The order of the Ministry of Health of Russia «On the order of admission of patients by public health institutions of federal subordination» of December 20, 2000 N 445/77. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_29879/ (In Russian).
23. Resolution of the Government of the Russian Federation «On approval of the list of medical services for diagnosis, prevention and treatment provided to the population, the sale of which regardless of the form and source of their payment is not subject to value added tax» of 20.02.2001 № 132. Available at: <http://base.garant.ru/12122095/> (In Russian).
24. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia «On the implementation of the Industry Classifier Simple Medical Services» of April 10, 2001, No. 113; The Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia «On the implementation of the Industry Classifier» Complex and Complex Medical Services» of July 16, 2001, No. 268. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_115841/ (In Russian).
25. Law of the Russian Federation «On Protection of Consumer Rights» of 07.02.2002 No. 2300–1. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/ (In Russian).
26. Decree of the Government of the Russian Federation «On the development and financing of the fulfillment of tasks for ensuring state guarantees for the provision of free medical care to citizens of the Russian Federation and control over their implementation» of 06.05.2003 No. 255. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119521/ (In Russian).
27. Federal Law «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation» of November 28, 2010 N 326-FZ. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289/ (In Russian).
28. Federal Law «On the Fundamentals of Health Care of Citizens in the Russian Federation» of November 21, 2011 N 323-FZ (as amended on 03.07.2016). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (In Russian).
29. Resolution of the Government of the Russian Federation «On approval of the rules for the provision of paid medical services by medical organizations» of October 4, 2012 No. 1006. Available at: <http://base.garant.ru/70237118/> (In Russian).
30. Resolution of the Government of the Russian Federation «On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2016» dated December 19, 2015 N 1382. Available at: <http://base.garant.ru/71289846/> (In Russian).

Информация об авторах:

Песенникова Елена Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств в ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gridnevov@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9096-9223>

Кучиц Сергей Сергеевич, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической службе и платным услугам ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: kuchits@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5192-8480>

Information about authors:

Elena V. Pesennikova, PhD, assistant of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: e.v.pesennikova@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Oleg V. Gridnev, MD, professor of department of organization and management in the sphere of circulation of medicines in IPE Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gridnevov@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9096-9223>

Sergey S. Kuchits, deputy chief physician for outpatient service and paid services, M. Konchalovsky City clinical hospital Department of health of Moscow. E-mail: kuchits@mail.ru. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5192-8480>

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» www.rpmj.ru.
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять:
 - по электронной почте – rpmjournal@gmail.com, info@rpmj.ru;
 - через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru;

В журнале публикуются оригинальные и обзорные статьи по фундаментальным и прикладным вопросам в области медицинских и медико-биологических наук.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направлятельное письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт — Times New Roman, размер — 14, интервал — 1,5. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок — отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц — для рубрики «Оригинальное исследование», 25 — «Обзор литературы», 12 — «Лекция», 10 — «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.
- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.
- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам.

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение). Объем текста резюме — в пределах 2000 знаков.

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. Дополнительная информация.

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.
- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.
- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 30, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на книжное издание — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на авторефераты диссертаций — фамилии и инициалы авторов, полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на электронные источники — название сайта, электронный адрес цитируемого источника, дата обращения.

Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы, в котором источники на русском языке должны быть представлены в романском алфавите (латинице) в таком качестве, чтобы эти ссылки могли быть учтены при изучении цитирования публикаций авторов и журналов.

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации!

Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (можно воспользоваться сайтом — <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

7. Иллюстративный материал. Все таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и иметь название. Ссылки на иллюстративный материал приводятся в тексте статьи в круглых скобках. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения

значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке.

8. Сокращения. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Все статьи принимаются к публикации бесплатно. Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Адрес редакции
«Исследования и практика в медицине»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд,3

Извещение	Форма №ПД-4 ООО «КВАЗАР» 7720500514 ИНН получателя платежа в ПАО «Сбербанк России» г. Москва наименование банка получателя платежа Номер кор./сч. банка получателя платежа 40702810338000098972 номер счета получателя платежа БИК 044525225 30101810400000000225 Годовая подписка на журнал «Исследования и практика в медицине» том 5 №1 2018, том 5 №2 2018, том 5 №3 2018, том 5 №4 2018 г. наименование платежа Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Сумма платежа 8000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____
	Кассир



Ведущий поставщик дезинфицирующих средств, медицинского оборудования и расходных материалов в России.

Официальный дистрибьютор:

Johnson&Johnson, Schuelke&Mayr, Paul Hartmann, B.Braun, НПФ Винар, Росхим, Велт, а так же других производителей.

schülke →
Johnson & Johnson



Наша компания осуществляет комплексные поставки в клиники и медицинские учреждения по всей России. Гарантированно лучшие цены, высокое качество работы и оперативная логистика.



Мы ценим наших клиентов и всегда рады новому сотрудничеству!

ООО «М'АРС ИНТЕРНЕЙШНЛ»

Москва
ул. Новопоселковая д.6 корп.217

+7(495) 787-9309 (многоканальный)

Режим работы:
9:00—18:00 понедельник-пятница

Сайт:
M-ARS.RU

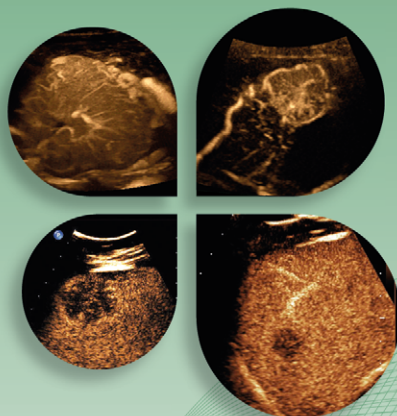




Соно ВВЮ

серы гексафторид

Контрастная сонография - диагностика в режиме реального времени

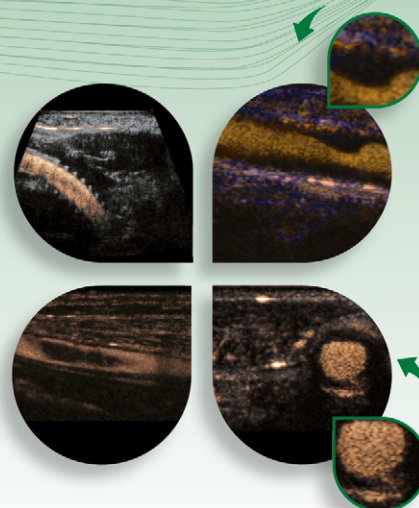


при УЗИ брюшной полости¹

- Оценка морфологии очагового поражения печени
- Нет лучевой нагрузки
- Отсутствие нефротоксического воздействия

при УЗИ крупных сосудов²

- Для повышения точности диагностики поражений церебральных, экстракраниальных и периферических артерий
- Оценка васкуляризации и тромбогенности атеросклеротических бляшек



при эхокардиографии³⁻⁵

- Повышение точности определения границ эндокарда
- Наиболее точная оценка зон гипокинезии эндокарда
- Оценка перфузии миокарда



LIFE FROM INSIDE

References: 1. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (ceus) in the liver—update 2012 awfumb-efsumb initiative in cooperation with representatives of afsumb, aium, asum, flaus and icus – Claudon et al. - Ultrasound in Medicine and Biology 2012 2. Droste et al., Cerebrovascular Dis 2002;14:27-32 p 30. 3. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography, Hoffmann R, et al., Eur Heart J. 2005, 26, 607-616 4. Usefulness of ultrasound contrast for image enhancement during stress echocardiography, Ten Cate FJ., Echocardiography. 2002 Oct;19(7 Pt 2):621-5. 5. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast enhanced echocardiography a multicentre comparison of methods, Hoffmann R et Al, J Am Coll Cardiol. 2006 Jan 3;47(1):121-8



<http://бракко.рф>

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР КОМПАНИЙ,
ПРОДУКЦИЯ КОТОРЫХ ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В ЕВРОПЕ И США



ИННОВАЦИОННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЛАСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ И АРИТМОЛОГИИ

СТЕНТЫ | ПРОВОДНИКИ | РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
КОРОНАРНЫЕ, ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ БАЛЛОННЫЕ КАТЕТЕРЫ

Представляем полный спектр медицинских расходных материалов для коронарной и периферической ангиопластики, стентирования, а также расходных материалов для нейрохирургии.

Объединяя лучшее, компания «Инвамед» предлагает продукцию ведущих мировых производителей на оптимальных условиях. На складе компании в Москве, всегда находится широкий ассортимент продукции, зарегистрированной и сертифицированной в России.

Мы успешно сотрудничаем со всеми ведущими кардиологическими центрами и клиниками России на протяжении многих лет.

125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д. 3
Тел/Факс: +7 (495) 988-64-77, 641-00-88

www.invamedrus.ru



Medtronic

INVATEC
Innovative Technologies



ASAHI INTECC



COVIDIEN



Aln
implants orthopedics

BIOMETRIX
CRITICAL CARE SOLUTIONS

OrbusNeich™
create

VOLCANO
PRECISION GUIDED THERAPY

КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.



Для пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.^{1,2}

Жизнь.

Продолжение возможно

Ксофиго®

Группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Противопоказания: детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Для специалистов здравоохранения

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **08.08.2017**

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Байер АГ, Германия

Производство готовой лекарственной формы

Институт Энергетических Технологий, Норвегия

Выпускающий контроль качества Байер АС, Норвегия

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

References: 1. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.



АО "БАЙЕР" 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02, www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.09.2017.0439

 **Ксофиго®**
радий Ra 223 хлорид
раствор для внутривенного введения