

ISSN 2782-1730



9 772782 173005 >



Медицинский вестник
Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко

Medical Bulletin of the Main
Military Clinical Hospital
named after N.N. Burdenko

hospitalburdenko.com



ospitalburdenko.com



2022 №2

26

Применение
активированной
кондиционированной
плазмы у пациентов с
макулярным разрывом
Experience in the use of
activated conditioned plasma
in patients with macular
rupture

48

Трансфузионно-
независимая талассемия:
традиционное и новое
лечение
Non transfusion dependent
thalassaemia: conventional
and novel therapy



2022 №2

ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE)

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК
ГЛАВНОГО ВОЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО
ГОСПИТАЛЯ ИМ. Н.Н.БУРДЕНКО**

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа. Электронные версии номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com

**PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY
CLINICAL HOSPITAL
NAMED AFTER N.N. BURDENKO**

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy. Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com

OL

**Production: Publishing House
Opinion Leader by order of Main
Military Clinical Hospital named
after academician N.N. Burdenko
Russian Defense Ministry /**

Производство: Издательский дом
«Лидер Мнений» по заказу ФГБУ «ГВКГ
им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России
Тел./Phone: +7 926 317 4445

Редакционная коллегия

Главный редактор

Е.В. Крюков (Санкт-Петербург, Россия)

Ч.Д. Асадов (Баку, Азербайджан)
В.А. Бобылев (Москва, Россия)
Л.К. Брижань (Москва, Россия)
Э. Геринг (Бохум, Германия)
Ш.Х. Гизатуллин (Москва, Россия)
Д.В. Давыдов (Москва, Россия)
Г.А. Дудина (Москва, Россия)
А.А. Зайцев (Москва, Россия)
В.Л. Зельман (Лос-Анжелес, США)
А.М. Иванов (Санкт-Петербург, Россия)
С.П. Казаков (Москва, Россия)
Л. Каплан (Иерусалим, Израиль)
Н.А. Карпун (Москва, Россия)
О.М. Костюченко (Москва, Россия)
В.В. Крылов (Москва, Россия)
И.А. Ламоткин (Москва, Россия)
Д.А. Лежнев (Москва, Россия)
Ф.В. Моисеенко (Санкт-Петербург, Россия)
А.М. Мурадов (Душанбе, Таджикистан)
Н.И. Нелин (Москва, Россия)
И.Е. Онницев (Москва, Россия)
С.В. Орлов (Сочи, Россия)
Н.П. Потехин (Москва, Россия)
И.Н. Пронин (Москва, Россия)
А.Р. Раймжанов (Бишкек, Кыргызстан)
О.А. Рукавицын (Москва, Россия)
А.Г. Румянцев (Москва, Россия)
К.В. Славин (Чикаго, США)
А.В. Смолин (Москва, Россия)
З. Сумарак (Белград, Сербия)
В.Н. Троян (Москва, Россия)
Д.Ю. Усачев (Москва, Россия)
А.Л. Усс (Минск, Беларусь)
А.В. Хохлов (Санкт-Петербург, Россия)
В.А. Чернецов (Москва, Россия)
С.А. Чернов (Москва, Россия)

Научный редактор

С.Е. Хорошилов (Москва, Россия),
intensive@list.ru

Секретарь

Д.А. Харланова (Москва, Россия),
hospitalburdenko@inbox.ru

Editorial Committee

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov (Saint-Petersburg, Russia)

Ch.D. Asadov (Baku, Azerbaijan)
V.A. Bobylev (Moscow, Russia)
L.K. Brizhan' (Moscow, Russia)
E. Haering (Bochum, Germany)
Sh.Kh. Gizatullin (Moscow, Russia)
D.V. Davydov (Moscow, Russia)
G.A. Dudina (Moscow, Russia)
A.A. Zaytsev (Moscow, Russia)
V.L. Zelman (Los Angeles, USA)
A.M. Ivanov (Saint-Petersburg, Russia)
S.P. Kazakov (Moscow, Russia)
L. Kaplan (Jerusalem, Israel)
N.A. Karpun (Moscow, Russia)
O.M. Kostyuchenko (Moscow, Russia)
V.V. Krylov (Moscow, Russia)
I.A. Lamotkin (Moscow, Russia)
D.A. Lezhnev (Moscow, Russia)
F.V. Moiseenko (Saint-Petersburg, Russia)
A.M. Muradov (Dushanbe, Tajikistan)
N.I. Nelin (Moscow, Russia)
I.E. Onnitsev (Moscow, Russia)
S.V. Orlov (Sochi, Russia)
N.P. Potekhin (Moscow, Russia)
I.N. Pronin (Moscow, Russia)
A.R. Raimzhanov (Bishkek, Kyrgyzstan)
O.A. Rukavitsyn (Moscow, Russia)
A.G. Rummyantsev (Moscow, Russia)
K.V. Slavin (Chicago, USA)
A.V. Smolin (Saint-Petersburg, Russia)
Z. Sumarac (Belgrade, Serbia)
V.N. Troyan (Moscow, Russia)
D.Yu. Usachev (Moscow, Russia)
A.L. Uss (Minsk, Belarus)
A.V. Khokhlov (Saint-Petersburg, Russia)
V.A. Tchernetsov (Moscow, Russia)
S.A. Tchernov (Moscow, Russia)

Scientific Editor

S.E. Khoroshilov (Moscow, Russia),
intensive@list.ru

Secretary

D.A. Kharlanova (Moscow, Russia),
hospitalburdenko@inbox.ru

2022 №2

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

5

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-007.17

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-05-11

Фибромышечная дисплазия в клинической практике

Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Ляпкина Н.Б., Гордничев К.Ю.

Fibromuscular dysplasia: a review of the literature and case reports

Fursov A.N., Potekhin N.P., Lyapkina N.B., Gorodnichev K.Y.

Fibromuscular dysplasia: a review of the literature and case reports

12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 611.423

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-12-17

Сравнение эффективности препаратов метиленового синего для визуализации путей лимфооттока в эксперименте

Коваленко В.В., Баринов О.В., Фуфаев Е.Е., Дмитроченко И.В., Куракевич И.В.

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Kovalenko V.V., Barinov O.V., Fufaev E.E., Dmitrochenko I.V., Kurakevich I.V.

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

26

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 611.018.54

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-26-34

Применение активированной кондиционированной плазмы у пациентов с макулярным разрывом

Павлов В.А., Курносов В.Е., Зиновьев С.А., Капацина А.А., Уткина Е.Е.

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Pavlov V.A., Kurnosov V.E., Zinovyev S.A., Kapatsina A.A., Utkina E.E.

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

18

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-006.699

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-18-24

Лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием лучевой терапии

Геворкян А.Р., Смолин А.В.

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Gevorkian A.R., Smolin A.V.

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

36

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 581.143.4

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-36-43

Мониторинг гемодинамики при трансплантации печени

Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Стацуря В.Э., Гаврилов П.В., Гончарова И.И.

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Statsura V.E., Gavrilo P.V., Goncharova I.I.

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

44

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ /
CLINICAL OBSERVATION**

УДК 616.152.112

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-44-47

Экстракорпоральная
гемокоррекция в интенсивной
терапии метаболического
ацидоза у онкологических
больных

Громова Е.Г.

Extracorporeal detoxification in
intensive care of metabolic acidosis
in cancer patients

Gromova E.G.

48

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

УДК 616.155.194.125

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-48-59

Трансфузионно-независимая
талассемия: традиционное и
новое лечение

Асадов Ч.Д.

Non transfusion dependent
thalassaemia: conventional and
novel therapy

Asadov Ch.D.

60

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

УДК 616-079.4

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-60-77

Дифференциальная
диагностика эссенциальной
артериальной гипертензии и
нейроциркуляторной астении
по гипертензивному типу

**Дацко А.В., Орлов Ф.А.,
Петрова О.Н., Еманова И.А.**

Differential diagnosis of essential
arterial hypertension and
neurocirculatory asthenia of the
hypertensive type

**Datsko A.V., Orlov F.A.,
Petrova O.N., Emanova I.A.**

78

ТРЕБОВАНИЯ / REQUIREMENTS

Требования к рукописям,
представляемым в
«Медицинский вестник Главного
военного клинического
госпиталя

им. Н.Н. Бурденко»

Requirements
for manuscripts submitted to
Medical Bulletin of the Main
Military Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko

Фибромышечная дисплазия в клинической практике

Fibromuscular dysplasia: a review of the literature and case reports

УДК 616-007.17

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-5-11

Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Ляпкина Н.Б., Городничев К.Ю.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. В работе представлены данные о распространенности фибромышечной дисплазии и ее роли в развитии артериальной гипертензии, а также дана классификация, обобщены подходы к диагностике и лечению, описаны случаи различной локализации фибромышечных дисплазий и индивидуальная (персонализируемая) тактика ведения больных этой категории.

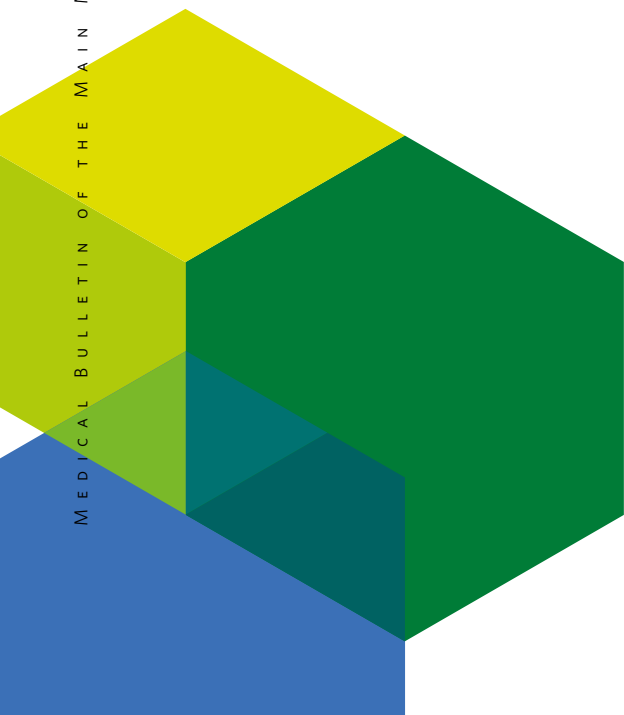
Ключевые слова: фибромышечная дисплазия, артериальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, лечение фибромышечной дисплазии.

Fursov A.N., Potekhin N.P., Lyapkova N.B., Gorodnichev K.Y.

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. This article provides information on the prevalence of fibromuscular dysplasia and its role in the development of arterial hypertension, as well as gives the classification, summarizes approaches to diagnosis and treatment, describes cases of different localization of fibromuscular dysplasia and individual (personalized) management tactics for this category of patients.

Keywords: fibromuscular dysplasia, arterial hypertension, vasorenal hypertension, treatment of fibromuscular dysplasia.



Введение. Фибромышечная дисплазия (ФМД) — довольно редкое идиопатическое, сегментарное заболевание сердечно-сосудистой системы не атеросклеротического и не воспалительного происхождения, с поражением артерий мышечного типа среднего и малого диаметра, приводящее к их стенозу [1]. По литературным данным, распространенность ФМД в популяции составляет 4 случая на 1000 человек. Чаще всего заболевание диагностируется у женщин в возрасте 15–50 лет [2, 3]. Типичная локализация ФМД — почечные (74,3%) и/или сонные (79,7%) артерии, поражения позвоночных, висцеральных (мезентеральных), подвздошных, коронарных артерий встречаются гораздо реже [1, 4, 5]. По данным Европейского консенсуса 2014 года, ФМД диагностируется более чем в одном сосудистом бассейне в 66,3% случаев [1, 5].

Этиология ФМД точно не известна. Основное значение в развитии заболевания отводят генетическим факторам. В ряде случаев прослеживается аутосомно-доминантный тип наследования, зачастую ФМД ассоциирована с синдромами Элерса–Данлоса, Марфана, Альпорта [3]. Кроме того, существуют предположения о влиянии на развитие болезни факторов внешней среды (травмы, курение), механического стресса сосудов на протяжении жизни, уровня женских половых гормонов [4, 6, 7].

Первое описание ФМД относится к 1938 году, когда W. Leadbetter и L. Burkland впервые описали клинику тяжелой артериальной гипертензии (АГ) у 5-летнего мальчика афроамериканского происхождения с измененной почечной артерией за счет ее сужения вследствие гипертрофированного мышечного слоя [4]. В последующем в 1958 году L.J. McCormack и соавт. описали 4 случая вазоренальной АГ у пациентов с фибромышечной гиперплазией почечных артерий. В 1965 году L. Hunt и соавт. ввели термин «фиброзно-мышечная дисплазия», указав на морфологическую неоднородность данного заболевания, проявляющуюся не только гиперплазией [8]. В 1971 году опубликована гистологическая классификация поражения почечных артерий, включающая поражение разных слоев стенки сосуда: интимы, медиа или адвентиции [4, 8]. В связи с этим ФМД может являться одной из причин не только развития стенозов вышеуказанных артерий, но также их аневризм и диссекций [1].

Диагностика. Следует иметь в виду, что диагностика заболевания в первую очередь основывается на данных методов визуализации, а не гистологической картины, которая не всегда доступна в клинической практике.

Клиническая картина ФМД неспецифична и может варьироваться от бессимптомного течения (тогда она становится находкой при исследованиях), до острого коронарного синдрома при развитии на ее

фоне диссекции коронарной артерии [9, 10]. Учитывая отсутствие специфических признаков ФМД, последнюю следует предполагать при наличии резистентной АГ у женщин молодого и среднего возраста, без факторов сердечно-сосудистого риска. Кроме того, следует исключить ФМД у лиц среднего возраста с неврологической симптоматикой в виде головной боли, наличия пульсирующего или не пульсирующего шума в ушах, головокружения, боли в шее, что может свидетельствовать о развитии аневризмы, диссекции сонной или позвоночной артерии на фоне этой патологии.

В терапевтическом сообществе термин ФМД ассоциируется с вазоренальной АГ, хотя в основе симптоматического (вторичного) характера АГ может быть и стенотическое нарушение гемодинамики любого сосудистого бассейна, в частности, брахиоцефальных артерий, в программе компенсаторного (адаптационного) характера повышения артериального давления (АД).

В настоящее время по результатам ангиографии («золотого стандарта» в диагностике ФМД) предложена классификация, включающая многоочаговое поражение с чередованием участков стеноза и дилатации («нитка бус») (I тип), выявляемое в средней и дистальной части сосуда, очаговое (локальное, <1 см) поражение артерии (II тип), возникающее в любом участке сосуда, трубчатое (≥ 1 см) поражение с утолщением стенок на протяжении сосуда (III тип).

Сопоставление результатов ангиографического и гистологического исследования показало, что многоочаговое поражение ассоциировано с фибродисплазией медиа (в 70% случаев), локальное — с фибродисплазией интимы (в 5% случаев), трубчатое — с фибродисплазией адвентиции (в 15–25% случаев) [11].

Эти три типа не являются взаимоисключающими. Есть наблюдения о наличии медиального и перимедиального типов ФМД в одном и том же сегменте, в других — поражение нескольких артерий, зачастую разными ее типами [8].

Характерная особенность ФМД по данным ангиографии — ее локализация в среднем и дистальном сегменте артерии (в частности, почечной) в отличие от атеросклеротического поражения, при котором чаще вовлечен ее проксимальный сегмент или имеет место устьевой стеноз [12]. Более чем в четверти случаев (27%) другой вариант развития ФМД — аневризмы [13].

Мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография в настоящее время не уступает по чувствительности (88–100%) и специфичности (до 99%) рентгеноконтрастной ангиографии, при этом она менее инвазивна [5, 14]. Следует отметить, что в ряде публикаций указывается на ее малую информативность в диагностике стенозов мелких ветвей почечной артерии [3, 15].

Консервативное лечение ФМД заключается как в проведении немедикаментозных мероприятий по борьбе с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и в назначении медикаментозной терапии. Эндovasкулярные методы лечения используются при стенозах более 60%, сопровождающихся рефрактерной к медикаментозной терапии АГ, и при наличии в анамнезе эпизодов левожелудочковой недостаточности

Ультразвуковые методы визуализации артериального русла позволяют диагностировать стенозы почечных и сонных артерий, однако различить с их помощью атеросклеротический или стенотический генез этих поражений при ФМД невозможно. При этом ультразвуковые методы диагностики уступают контрастной ангиографии при наличии аневризматических изменений сосудистой стенки в отсутствие значимых стенозов. Кроме того, качество визуализации снижается при ожирении, пневматозе кишечника, ряде других причин [3].

Лабораторные методы диагностики ФМД, в частности исследование уровня ренина плазмы крови при вазоренальной АГ, не могут уточнить этиологию гипертензии.

Лечение. Лечебные подходы при ФМД основываются на мнении экспертов — ввиду отсутствия многоцентровых рандомизированных исследований, что определяет трудности в выборе лечебной тактики. Выделяют консервативный и хирургический подход.

Консервативное лечение заключается как в проведении немедикаментозных мероприятий по борьбе с общеизвестными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (табакокурение, гиподинамия,

избыточный вес и др.), так и в назначении медикаментозной терапии. Принимая во внимание, что наиболее частое клиническое проявление при ФМД — синдром резистентной (рефрактерной) АГ, используются антигипертензивные препараты (АГТП), как правило, в различных комбинациях. Вопрос о назначении статинов и антиагрегантов решается строго индивидуально, с учетом риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, при ее значениях более 5% [1, 4, 5].

Эндovasкулярные методы лечения используются при стенозах более 60%, сопровождающихся рефрактерной к медикаментозной терапии АГ, и при наличии в анамнезе эпизодов левожелудочковой недостаточности (отека легких). Кроме того, подобные вмешательства могут носить и органосохраняющий характер [1, 3, 4, 5].

Сегодня эндovasкулярные методы следует рассматривать в качестве терапии выбора наряду с медикаментозной составляющей лечения ФМД. Наличие асимметрии размеров почек более 1,5 см и хронической болезни почек 3 стадии обуславливают малую эффективность нормализации АД и ухудшают прогноз [16]. Следует иметь в виду, что несмотря на технический успех ревааскуляризации почки, как при открытом, так и при эндovasкулярном способе коррекции ФМД, почти половине больных требуется продолжение приема АГТП [17].

При аневризматическом варианте ФМД превалирует мнение, что аневризмы менее 1 см («нить бус») имеют благоприятное течение после устранения стеноза. В отношении лечения аневризм размером 1–2 см преобладает консервативный подход к ведению больных — с акцентом на достижение целевых уровней АД, что улучшает их прогноз. Аневризмы размером более 2 см подлежат хирургическому лечению [18]. Комбинированное поражение артериального русла с наличием как стенотического его поражения, так и патологической извитости, с формированием множественных аневризм, требует выполнения реконструктивных вмешательств [1, 3, 5, 8].

Учитывая трудности в выборе тактики ведения больных с ФМД, приводим несколько клинических наблюдений.

Клинический случай № 1. Резистентная, вторичная АГ вследствие ФМД сонных и почечных артерий: успешное открытое хирургическое лечение пациента с ФМД сонной артерии и формированием на ее фоне аневризмы.

Больной Г., 43 года, поступил в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России с жалобами на периодические головные боли и головокружения. Из анамнеза известно, что АГ у него диагностируется более 15 лет, последние годы гипертензия носит

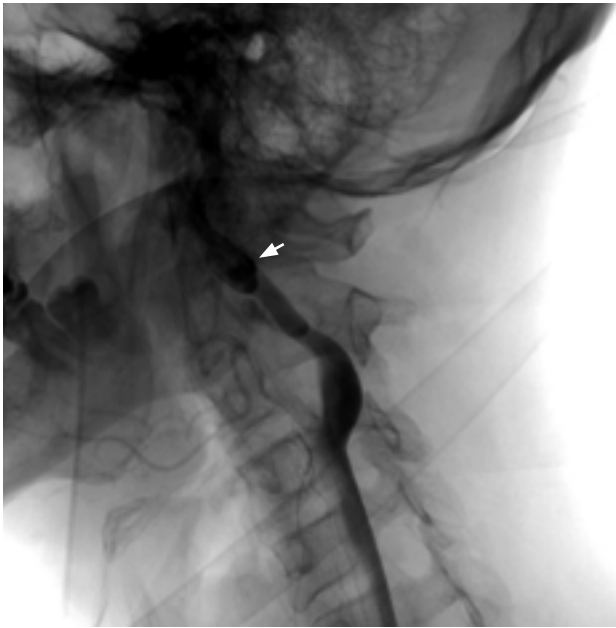


Рис. 1. Фибромышечная дисплазия левой внутренней сонной артерии с аневризмой (показано стрелкой)

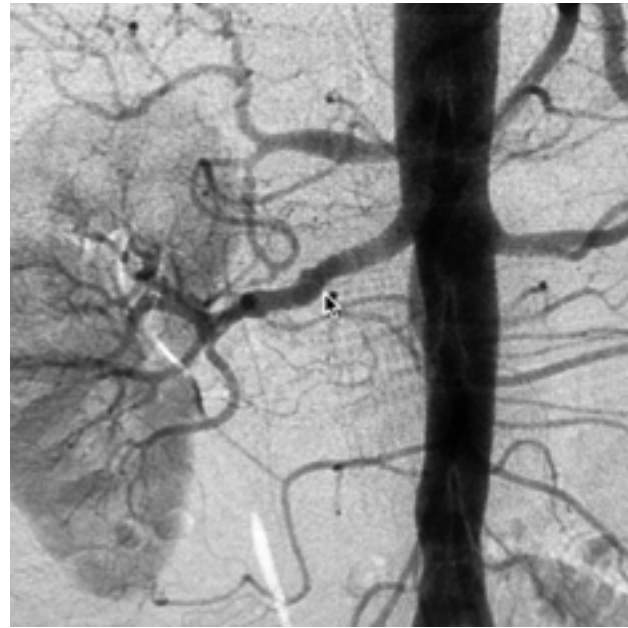


Рис. 2. Фибромышечная дисплазия правой почечной артерии (показано стрелкой)

рефрактерный характер: уровень АГ 2–3 степени, с выраженным диастолическим компонентом на фоне 5-компонентной антигипертензивной терапии (АГТТ), включающей диуретик.

В процессе обследования больного по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) почечных и сонных артерий существенной патологии не выявлено, данных о системных поражениях артерий (васкулит) не получено, липидный обмен не нарушен. Учитывая резистентный характер АГ с выраженной диастолической составляющей, было принято решение выполнить контрастную ангиографию. По данным аортографии: признаки ФМД левой внутренней сонной артерии (ВСА) I типа («нить бус»), аневризма I сегмента левой ВСА, в дистальном отделе правой почечной артерии неровность контуров с умеренно дилатированным участком (признаки ФМД правой почечной артерии) (рис. 1 и 2).

Консилиум в составе ведущих специалистов госпиталя, учитывая характер и локализацию ФМД, принял решение об оперативном лечении ФМД левой ВСА. В отношении ФМД правой почечной артерии, учитывая отсутствие гемодинамически значимого ее сужения, было решено избрать консервативную тактику ведения. Консилиум посчитал, что АГ в данной клинической ситуации носит вторичный (компенсаторный) характер вследствие комбинированного нарушения внутрпочечной и церебральной гемодинамики.

Пациенту были выполнены: каротидная эндартерэктомия из общей сонной артерии слева, резекция аневризмы ВСА, протезирование левой ВСА синтетическим протезом ПТФЭ (политетрафторэтилен) 6 мм.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Сразу после оперативного вмешательства было отмечено снижение уровня АД до 1 степени АГ (АД 150/90 мм рт. ст.), что потребовало существенной деэскалации АГТТ. На момент выписки из стационара показатель АД поддерживался на целевых значениях тремя АГТП в субтерапевтических дозировках (валсартан 80 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, метопролол 50 мг/сут).

Клиническое наблюдение № 2. Резистентная, вторичная АГ вследствие ФМД правой почечной артерии: ангиопластика со стентированием ФМД в 2015 году, рестеноз дистальнее стента — повторная ангиопластика со стентированием правой почечной артерии в 2019 году.

Больная Г., 37 лет, поступила в госпиталь для уточнения диагноза в связи с резистентной АГ 3 степени (повышение АД до 240/140 мм рт. ст.) на фоне 4-компонентной АГТТ, включавшей блокатор рецепторов к ангиотензину II, блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, центральный агонист имидазолиновых рецепторов и диуретик. Длительность АГ составляла 2 года.



A



B

Рис. 3. А — значимый стеноз правой почечной артерии на фоне фибромышечной дисплазии III типа (показано стрелкой); В — рестеноз правой почечной артерии до 80% в зоне дистального края стента (показано стрелкой)

В процессе обследования выявлен гемодинамически значимый стеноз правой почечной артерии. По данным ангиографии от 23.05.2015: почечные артерии отходят по одной к каждой почке. Внутрипочечный рисунок и сами почки обычных размеров, без особенностей. Правая почечная артерия в средней трети на протяжении около 3 см неравномерно сужена от 50 до 96% (в рамках ФМД). Левая почечная артерия с ровными контурами и равномерным просветом (рис. 3А).

Больной 30.05.2015 выполнена баллонная ангиопластика с эндопротезированием правой почечной артерии (стент Herculink 5,5–12). Послеоперационный период протекал стандартно. В раннем послеоперационном периоде показатели АД стабилизировались на уровне 120–130/80–90 мм рт. ст. Пациентке был рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии в течение 3–6 месяцев, а также бисопролола 5 мг/сут.

До ноября 2019 года состояние больной оставалось стабильным, АД 130/80 мм рт. ст. В последующем отмечилось повышение АД до 2–3 степени АГ.

Контрольная ангиография почечных артерий от 18.12.2019 показала в зоне дистального края стента стеноз правой почечной артерии до 80% (рис. 3В).

В ходе обследования данных об атеросклерозе и нарушениях липидного обмена не получено. Принято решение выполнить ангиопластику и стентирование правой почечной артерии. Послеоперационный период протекал стандартно, показатели АД сразу же после вмешательства стабилизировались на уровне 120/80 мм рт. ст. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана под наблюдением специалистов поликлиники, рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии в течение 3–6 месяцев.

Клиническое наблюдение № 3. ФМД правой сонной артерии.

Больная Е., 48 лет, поступила в госпиталь в связи с выявленной при УЗДС-исследовании патологической извитостью правой сонной артерии на фоне существующей «управляемой» АГ. Принято решение о проведении контрастной ангиографии брахиоцефальных артерий.

По данным аортографии от 15.03.2019: брахиоцефальный ствол выражено кальцинирован проксимально и в зоне бифуркации, правая общая сонная артерия проходима свободно, ВСА деформирована в средней трети по типу «нити бус» с расширением до 1–1,5 см, слева — без особенностей (см. рис. 4).

Консилиум в составе ведущих специалистов госпиталя, учитывая характер и локализацию ФМД, гемодинамически незначимый характер поражения сонной артерии, принял решение о консервативном лечении с использованием ингибиторов АПФ и антагонистов кальциевых каналов для достижения целевых



Рис. 4. Фибромышечная дисплазия правой внутренней сонной артерии (показано стрелкой)

Представленные клинические наблюдения выявили особенности в диагностике ФМД. Показано, что «золотой стандарт» в диагностике ФМД — контрастная ангиография. По нашему мнению, выполнение ангиографии целесообразно при клинических подозрениях на ФМД у пациентов с резистентной АГ даже при отрицательных результатах предшествующей ультразвуковой визуализации сосуда

уровней АД (130/80 мм рт. ст.), статинов под контролем показателей липидограммы и дезагрегантов.

Заключение. Таким образом, представленные клинические наблюдения выявили особенности в диагностике ФМД. Показано, что «золотой стандарт» в диагностике ФМД — контрастная ангиография. По нашему мнению, выполнение ангиографии целесообразно при клинических подозрениях на ФМД у пациентов с резистентной АГ даже при отрицательных результатах предшествующей ультразвуковой визуализации сосуда.

Кроме того, показано все многообразие лечебных подходов к ведению этой категории больных. В одном случае потребовалось реконструктивное вмешательство на сосуде, позволяющее не только профилактировать разрыв аневризмы, но и придать течению АГ «управляемый» характер. Во втором случае ликвидация эндоваскулярным методом значимого стеноза почечной артерии позволила нормализовать показатели АД, при этом следует учитывать, что протяженный стеноз таит в себе возможность рецидива болезни. В третьем случае — вполне приемлемо с учетом ангиографической картины поражения артерии ограничиться консервативной тактикой ведения пациента.

Литература / References

- Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2014; 32(7):1367–78. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000213>
- Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orph J Rare Dis*. 2007; 2:28. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-28>
- Аракелян В.С., Гидаспов Н.А., Куличков П.П., Дорофеев А.В., Гецадзе Г.Г. Фибромышечная дисплазия с формированием множественных аневризм и стеноза левой почечной артерии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2018; 15(3):215–221. [Arakelyan VS, Gidaspov NA, Kulichkov PP, Dorofeev AV, Getsadze GG. Fibromuscular dysplasia with the formation of multiple aneurysms and stenosis of the left renal artery. *Clinical physiology of circulation*. 2018; 15(3):215–221. (In Russ)]. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2018-15-3-215-221>
- Трисветова Е.Л. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15(3):431–438. [Trisvetova EL. Modern concepts of fibromuscular dysplasia of the coronary arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3):431–438. (In Russ)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438>
- Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2019; 24(2):164–189. <https://doi.org/10.1177/1358863X18821816>
- Чернавский С.В., Давыдов Д.В., Стремоухов А.А., Куденцова Л.А. *В помощь пациенту с сахарным диабетом (советы врача)*.

- Москва: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2021; 32 с. [Chernavskiy SV, Davydov DV, Stremoukhov AA, Kudentsova LA. *V pomoshch' pat-sientu s sakharnym diabetom (sovety vracha)*. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2021, 32 p. (In Russ)].
7. Серговец А.А., Борисов И.А., Далинин В.В., Стеклов В.И., Диев Т.В. Хирургия сердца в Центральном военном клиническом госпитале им. П.В. Мандрыка: становление, настоящее и будущее. *Военно-медицинский журнал*. 2019; 340(5):16–20. [Sergoventsev AA, Borisov IA, Dalinin VV, Steklov VI, Dieva TV. Heart surgery in the P.V. Mandryka central clinical hospital: establishment, present and future. *Military medical journal*. 2019; 340(5):16–20 (In Russ)].
8. Чередниченко Ю.В., Мирошниченко А.Ю., Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Чередниченко Н.А. Выбор тактики лечения фибромускулярной дисплазии магистральных артерий головы. *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия*. 2015; 1(11):54–70. [Cherednychenko YuV, Miroshnychenko AYU, Dziak LA, Zorin NA, Cherednychenko NA. Choice of treatment tactics of fibromuscular dysplasia of cerebral arteries. *Endovascularnaya neyrorentgenokhirurgiya*. 2015; 1(11):54–70 (In Russ)].
9. Mogler C, Springer W, Gorenflo M. Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries: a rare cause of death in infants and young children. *Cardiol Young*. 2016; 26(1):202–5. <https://doi.org/10.1017/S10479511500061X>
10. Фурсов А.Н., Гайдуков А.В., Чернов С.А. и др. Диссекция коронарной артерии после физической нагрузки. *Клиническая медицина*. 2021; 3(99):213–216. [Fursov AN, Gaidukov AV, Chernov SA. Dissection of the coronary artery after exercise. *Clinical medicine*. 2021; 3(99):213–216 (In Russ)].
11. Shivapour DM, Erwin P, Kim ESH. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med*. 2016; 21(4):376–81. <https://doi.org/10.1177/1358863X16637913>
12. Bokhari MR, Bokhari SRA. *Renal Artery Stenosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 [Internet]. Available from: https://www.amboss.com/us/knowledge/Renal_artery_stenosis
13. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012; 125(25):3182–90. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.091223>
14. Гасымов Э.Г., Абдулгасанов Р.А. Фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий (современные методы диагностики и лечения). *Креативная кардиология*. 2018; 12(1):62–9. [Gasyimov EG, Abdulgasanov RA. Fibromuscular dysplasia of renal arteries (modern methods of diagnosis and treatment. *Creative Cardiology*. 2018; 12(1):62–9 (In Russ)]. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-1-62-69>
15. Sabharwal R, Vladica P, Coleman P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. *Eur J Rad*. 2007; 61(3):520–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.10.005>
16. Bumpus SM, Kuck C, Heidt ST. Diagnosed and living with fibromuscular dysplasia: A qualitative Inquiry. *Vasc Med*. 2016; 21:539–546. <https://doi.org/10.1177/1358863X16668419>
17. Weinberg I, Gu X, Giri J, Kim SE, Bacharach MJ, Gray BH, et al. Anti-platelet and anti-hypertension medication use in patients with fibromuscular dysplasia: results from the United States Registry for fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2015; 20(5):447–53. <https://doi.org/10.1177/1358863X15584982>
18. Gottsater A, Lindblad B. Optimal management of renal artery fibromuscular dysplasia. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:583–95. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s48746>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Фурсов Андрей Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кардиологическим отделением кардиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Andrej N. Fursov** — MD, DSc, Professor, Head of the Cardiology Department, Cardiology Centre of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Потехин Николай Павлович — д. м. н., профессор, заместитель начальника ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Nikolaj P. Potekhin** — MD, DSc, Professor, deputy chief of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Ляпкина Наталья Борисовна — к. м. н., врач-кардиолог кардиологического отделения кардиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Natal'ya B. Lyapkova** — MD, PhD, cardiologist, Cardiology Department, Cardiology Centre of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, bestuzhevaol@mail.ru**, ORCID: 0000-0003-4496-8884

Городничев Константин Юрьевич — врач-рентгеноэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Konstanin Yu. Gorodnichev** — X-ray endovascular surgeon of the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment, Center of Cardiovascular Surgery, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 11.11.2021

Сравнение эффективности препаратов метиленового синего для визуализации путей лимфооттока в эксперименте

Comparison of efficiency of methylene blue preparations for visualization of lymph drainage pathways in the experiment

УДК 611.423

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-12-17

Коваленко В.В.¹, Баринов О.В.¹, Фуфаев Е.Е.¹, Дмитроченко И.В.¹, Куракевич И.В.²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

² Филиал № 1 ФГКУ «439-й военный госпиталь» Минобороны России, с. Сергеевка, Пограничный район, Приморский край, Россия

Резюме. Цель. Сравнить и оценить эффективность использования препаратов метиленового синего для маркирования путей лимфооттока у лабораторных животных (крыс беспородных).

Материал и методы. В эксперименте использовано 16 самок беспородных крыс в возрасте около 40 дней, с начальной массой тела 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Для анестезии использовался препарат Золазепам (Zoletil®100). Животные рандомизированы в две группы по 8 особей в каждой. Первой группе подкожно в левое бедро вводился 1% водный раствор метиленового синего, второй группе — метиленовый синий с человеческим сывороточным альбумином. В зависимости от времени экспозиции препарата животные случайным образом были разделены на 4 подгруппы — 15, 30, 45 и 60 минут. Оценивалась эффективность маркирования путей лимфооттока от места инъекции.

Результаты. В результате исследования продемонстрировано, что использование 1% раствора метиленового синего позволяет визуализировать пути лимфооттока при экспозиции препарата в течение 30 минут. При увеличении времени экспозиции происходит окрашивание лимфатических узлов следующего порядка. Раствор метиленового синего в сочетании с человеческим сывороточным альбумином окрашивает первый узел на пути лимфооттока спустя 30 минут после введения. Препарат характеризуется замедленной миграцией из лимфатических узлов первого порядка (>60 минут).

Заключение. Использование раствора метиленового синего в сочетании с сывороточным альбумином характеризуется замедленной миграцией из лимфатических узлов первого порядка, что делает его применение предпочтительным при оперативных вмешательствах.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел, немелкоклеточный рак легкого, микрометастаз, N-стадирование, сторожевой лимфатический узел, метиленовый синий, человеческий сывороточный альбумин.



Kovalenko V.V.¹, Barinov O.V.¹, Fufaev E.E.¹,
Dmitrochenko I.V.¹, Kurakevich I.V.²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia

² Branch No. 1 of the Federal State-owned institution "439th Military Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergeevka village, Border District, Primorsky Krai, Russia

Abstract. Objective. To compare and evaluate the effectiveness of using methylene blue solutions to visualize lymph drainage pathways in laboratory animals (outbred rat).

Materials and methods. In the experiment, 16 female outbred rats aged about 40 days, with an initial body weight of 180-220 g, kept in standard vivarium conditions, were used. Zolazepam (Zoletil®100) was used for anesthesia. Animals were randomized into 2 groups 8 in each. The first group was injected subcutaneously in the left thigh with a 1% aqueous solution of methylene blue, the second group solution of methylene blue with human serum albumin. Depending on the time of exposure, animals were divided randomly into 4 subgroups 15, 30, 45 and 60 minutes. There was evaluated the effectiveness of marking the lymph drainage pathways from the injection site.

Results. The study demonstrated that the use of a 1% aqueous solution of methylene blue solution allows visualizing of the lymph drainage pathways when the preparation is exposed for 30 minutes. Staining of the lymph nodes of the next order occurs with an increase in exposure time. A solution of methylene blue in combination with human serum albumin stains the first node in the lymph drainage path 30 minutes after administration. The preparation is characterized by slow migration from the first-order lymph nodes (>60 minutes).

Conclusion. The use of methylene blue solution in combination with serum albumin is characterized by slow migration from the first-order lymph nodes, which makes its use preferable for surgical interventions.

Keywords: signal lymph node, non-small cell lung cancer, micrometastasis, N-staging, sentinel lymph node, methylene blue, human serum albumin.

Введение. Рак легкого на протяжении последних лет занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируется более 2 млн новых случаев заболевания злокачественными образованиями легких, 85–90% которого представлены немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. Кроме того, более 1 млн 700 тыс. человек погибает ежегодно в связи с прогрессированием онкологического процесса. Несмотря на стремительное развитие медицины и онкологии в частности, отдаленная выживаемость среди мужчин и женщин по разным источникам остается около 19% [2]. Адекватное лечение НМРЛ ранних стадий (I–II) позволяет увеличить долю пациентов, переживающих 5-летний рубеж до 64% и более [3].

Предоперационное выявление метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) — важнейший диагностический этап для определения прогнозов и тактики дальнейшего лечения [4]. У 20–30% пациентов, прошедших лечение по поводу НМРЛ I–II стадии, наблюдается местный или отдаленный рецидив заболевания, а 5-летняя выживаемость у этих больных варьируется от 40 до 85,5% [7]. Одна из причин неудовлетворительных результатов — распространение опухолевых клеток в региональные узлы в виде микрометастазов, которые не выявляются при лучевой диагностике и рутинном гистологическом исследовании [3].

Активное использование низкодозовой компьютерной томографии в качестве метода скрининга рака легкого позволило увеличить долю пациентов с подозрением на наличие злокачественного новообразования в легких [6, 8]. При I–II стадии НМРЛ должна быть использована активная хирургическая тактика для диагностики и лечения патологического процесса [6]. Стандартным объемом вмешательства является лобэктомия. Однако в последнее время предложены органосохраняющие анатомические резекции (сегментэктомии). Данный объем вмешательства может выполняться исключительно при доказанном отсутствии поражения регионарных ЛУ, что должно подтверждаться интраоперационно при определении индивидуальных путей лимфооттока.

В связи с вышесказанным создаются предпосылки для поиска новых методов, которые позволят усовершенствовать результаты диагностики поражения ЛУ у пациентов с НМРЛ. Одна из таких методик — интраоперационное выявление сигнального лимфатического узла (СЛУ), а также определение индивидуального типа лимфооттока. Данный подход позволяет определить первый лимфатический коллектор на пути лимфогенного распространения онкологического процесса и выполнить его прицельную биопсию в целях определения состояния остальных

Таблица 1. Результаты выявления сигнального лимфатического узла у крыс

Группа	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут
1 группа (метиленовый синий)	–	+	++	–
2 группа (метиленовый синий + альбумин)	–	+	+	+
Примечание: «–» — окрашенные узлы отсутствуют; «+» — единственный окрашенный узел; «++» — несколько окрашенных узлов				

региональных ЛУ [5, 11]. Однако на сегодняшний день отсутствует «идеальный» метод выявления СЛУ. Предложено использование биологических красителей, радиоизотопных препаратов, флюоресцирующих и радиоконтрастных веществ, но каждый из перечисленных методов имеет недостатки при использовании в клинической практике, что делает актуальной проблему поиска оптимального метода интраоперационного маркирования путей лимфооттока [9, 10, 12, 13].

Цель. Сравнить эффективность использования 1% водного раствора метиленового синего (МС) и 1% водного раствора метиленового синего с сывороточным человеческим альбумином (МС:ЧСА) в эксперименте.

Материал и методы. В исследовании проводилась оценка и сравнение эффективности использования анилиновых красителей синего цвета для маркирования путей лимфооттока у лабораторных животных (крыс беспородных). В эксперименте использовано 16 самок беспородных крыс в возрасте около 40 дней, с начальной массой тела 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“», Ленинградская область, Россия). Для анестезии использовался препарат Золазепам (Zoletil®100). Все экспериментальные работы выполнялись в соответствии с требованиями международной конвенции. Получено разрешение этического комитета ВМеДА им. С.М. Кирова.

Животные были рандомизированы в две группы по 8 особей в каждой. Первой группе для маркирования путей лимфооттока вводился 1% водный раствор МС, второй группе — смесь 1% водного раствора МС с 20% раствором человеческого сывороточного альбумина (МС:ЧСА). Введение препаратов осуществлялось по одинаковой методике: после предварительной анестезии маркирующий раствор вводился подкожно в бедренный сегмент левой задней конечности. После инъекции в течение 15 секунд выполнялись круговые массирующие движения в месте введения препарата. Далее животные случайным образом разделены на 4 подгруппы в зависимости от времени экспозиции растворов — 15, 30, 45 и 60 минут.

По истечении времени животные выводились из эксперимента. Производилось вскрытие в целях опре-

Целью гистологического исследования являлось изучение микроскопических изменений, наблюдаемых в маркированном ЛУ

деления эффективности маркирования ЛУ. Лимфатические узлы верифицированы на основании схемы, представленной в литературе. Выполнялась биопсия СЛУ с последующим гистологическим исследованием. Целью гистологического исследования являлось изучение микроскопических изменений, наблюдаемых в маркированном ЛУ.

Результаты. У всех лабораторных животных проведена оценка эффективности интраоперационной визуализации путей лимфооттока от места введения хромолимфотропных препаратов (МС; МС:ЧСА). По результатам визуальной оценки определялась эффективность введенного препарата для окраски путей лимфооттока (табл. 1).

При экспозиции препаратов в течение 15 минут в группах с использованием МС и МС + альбумин не обнаружено каких-либо различий. Вероятно, это связано с недостаточным временем для миграции препарата из точки введения (рис. 1, 2).

Далее исследованы результаты маркирования СЛУ при экспозиции в течение 30 минут. В группах МС и МС:ЧСА у всех 4 животных определялся единственный окрашенный ЛУ, который был расценен как сигнальный (рис. 3, 4).

При экспозиции в течение 45 минут у животных группы МС выявлено от 2 до 3 маркированных ЛУ разного порядка, что связано, вероятно, с миграцией препарата в следующие коллекторы по пути лимфооттока. Во второй группе у обоих животных выявлен единственный окрашенный узел в подвздошной области. Предполагается, что данные различия связаны с молекулярной массой соединений и размерами, что делает миграцию МС:ЧСА более длительной через первый узел на пути лимфооттока (рис. 5, 6).



Рис. 1. Интраоперационная фотография: животное из группы МС. СЛУ не обнаружен



Рис. 2. Интраоперационная фотография: животное из группы МС:ЧА. СЛУ не обнаружен



Рис. 3. Интраоперационная фотография: животное из группы МС. Визуализирован СЛУ



Рис. 4. Интраоперационная фотография: животное из группы МС:ЧА. Визуализирован СЛУ

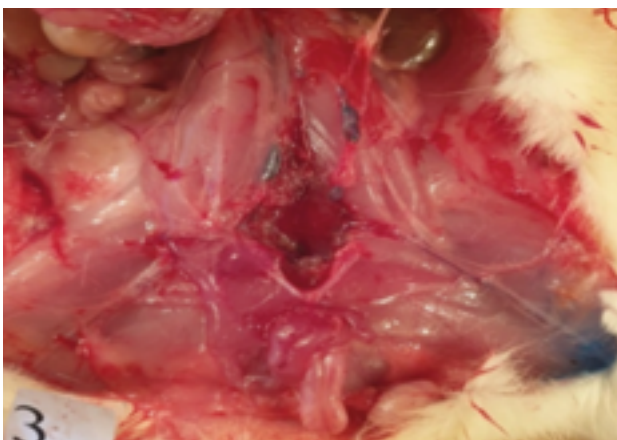


Рис. 5. Интраоперационная фотография: животное из группы МС. Визуализированы три ЛУ разных порядков

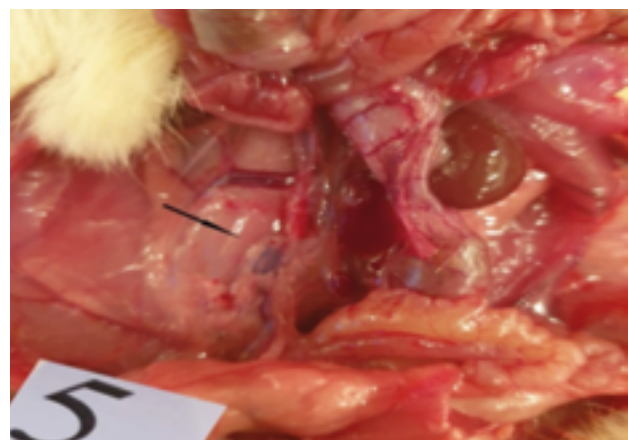


Рис. 6. Интраоперационная фотография: животное из группы МС:ЧА. Визуализирован СЛУ



Рис. 7. Интраоперационная фотография: животное из группы МС. СЛУ не визуализирован

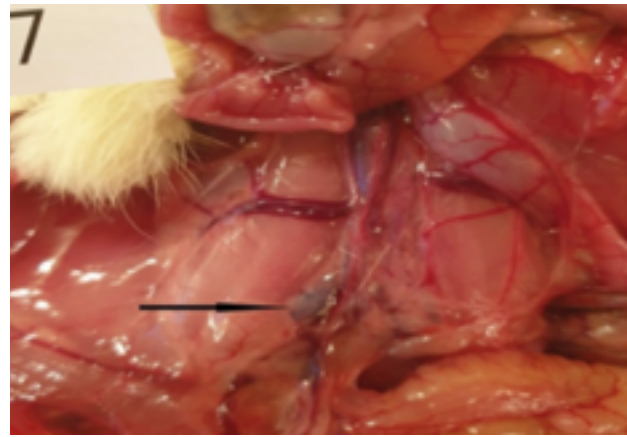


Рис. 8. Интраоперационная фотография: животное из группы МС:ЧА. Визуализирован СЛУ

При экспозиции длительностью 60 минут результаты в группе МС:ЧА были аналогичны предыдущим, однако окраска узла оказалась чуть менее интенсивной, чем спустя 30 и 45 минут. Напротив, в группе, в которой вводился МС, по истечении 60 минут окрашенных узлов не обнаружено (рис. 7, 8).

Из полученных маркированных ЛУ изготовлены микропрепараты. Структура ЛУ оставалась неизменной, а также не определялись гистологических признаков окрашивания МС.

Таким образом, маркирование ЛУ синими красителями не изменяет микроструктуры препарата, что является важным критерием при поиске микрометастазов в ЛУ.

Выводы. 1. Использование 1% раствора МС позволяет адекватно визуализировать пути лимфооттока. Недостатком препарата является миграция в ЛУ следующего порядка при экспозиции длительностью 30 минут.

2. Раствор МС в сочетании с человеческим сывороточным альбумином обладает сравнимым качеством визуализации ЛУ, однако обладает замедленной (>60 минут) миграцией, что предпочтительно во время операции.

Литература / References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Bille A, Woo KM, Ahmad U, Rizk NP, Jones DR. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51(4):674–679. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw400>

4. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В., Карлсон А., Герасин А.В., Агишев А.С. Интраоперационное определение «сигнальных» лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при местно-распространенном немелкоклеточном раке легкого. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015; 174(4):13–17. [Akovov AL, Papayan GV, Chistyakov IV, Karlson A, Gerasin AV, Agishev AS. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes using infrared imaging system in local non-small cell carcinoma of lung. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174(4):13–17. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23904990>
5. Амиралиев А.М., Пикин О.В., Рябов А.Б., Багров В.А., Бармин В.В. Сегментэктомия у больных со злокачественными новообразованиями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017; 6(5):87–95. [Amiraliyev AM, Pikin OV, Ryabov AB, Bagrov VA, Barmin VV. Segmentectomy in patients with malignant tumors of the lung. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017; 6(5):87–95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176587-95>
6. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность. *Онкологии женской репродуктивной системы.* 2018; 14(1):38–46. [Ismagilov AKh, Asnina NG, Azarov GA. Sentinel lymph node biopsy: history and current concepts. *Tumors of female reproductive system.* 2018; 14(1):38–46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-38-46>
7. Манихас Г.М., Мартынюк В.В., Зинькевич М.В. Биопсия сигнального лимфатического узла при меланоме кожи конечностей и туловища. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2008; (1):107–110. [Manikhas GM, Martynyuk VV, Zin'kevich MV. Biopsy of the signal lymph node with melanoma of the skin of the limbs and trunk. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.I. Mechnikova.* 2008; (1):107–110. (In Russ.)].
8. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwa I C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(12):1464–1472. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0059>

9. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl):e211S–e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
10. Tiffet O, Perrot JL, Gentil-Perret A, Prevot N, Dubois F, Alamartine E, et al. Sentinel lymph node detection in primary melanoma with preoperative dynamic lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe guidance. *Br J Surg*. 2004; 91(7):886–92. <https://doi.org/10.1002/bjs.4548>
11. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016; 89(3):301–314. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.015>
12. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(8):651–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.05.007>
13. Yamashita SI, Tokuishi K, Anami K, Miyawaki M, Moroga T, Kamei M, et al. Video-assisted thoracoscopic indocyanine green fluorescence imaging system shows sentinel lymph nodes in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(1):141–4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.01.028>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Коваленко Владислав Викторович — старший лейтенант медицинской службы, клинический ординатор кафедры (клиники) госпитальной хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Vladislav V. Kovalenko** — Senior Lieutenant of medical service, clinical resident of the

Department (clinic) hospital surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Баринов Олег Владимирович — полковник медицинской службы, д. м. н, доцент, заместитель начальника кафедры госпитальной хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Oleg V. Barinov** — Colonel of the Medical Service, ScD, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Фуфаев Евгений Евгеньевич — подполковник медицинской службы, к. м. н, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия — **ответственный за контакты** / **Evgenij E. Fufaev** — Lieutenant Colonel of Medical Service, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia — **responsible for contacts, fufaev.jj@gmail.com**, ORCID: 0000-0003-1786-0560, eLibrary SPIN: 5758-2364

Дмитроченко Иван Валерьевич — капитан медицинской службы, старший ординатор хирургического отделения кафедры (клиники) госпитальной хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия / **Ivan V. Dmitrochenko** — Captain of the Medical Service, Senior Resident of the Surgical Department (Clinic) of Hospital Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russian Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Куракевич Игорь Владимирович — майор медицинской службы, старший ординатор хирургического отделения Филиала № 1 ФГКУ «439-й военный госпиталь» Минобороны России, с. Сергеевка, Пограничный район, Приморский край, Россия / **Igor' V. Kurakevich** — Major of Medical Service, Senior Resident of Surgical Department, Branch No. 1 of the Federal State-owned institution "439th Military Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergeevka village, Border District, Primorsky Krai, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 25.05.2022

Лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием лучевой терапии

Treatment of non-small cell lung cancer using radiation therapy

УДК 616-006.699

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-18-24

Геворкян А.Р., Смолин А.В.

*ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,
Россия*

Резюме. Статья посвящена применению комбинации системной и лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Высокий риск скрытого метастазирования у данной категории больных создает предпосылки для активного изучения в мировой литературе комбинации лучевой терапии (ЛТ) и системного лечения. Приведены результаты клинических исследований, направленных на поиск оптимального соотношения эффективности и безопасности химиотерапевтического компонента химиолучевой терапии (ХЛТ). По итогам проведенного исследования авторы отдают предпочтение использованию схем на основе платиновых дуплетов.

Обсуждается оценка эффективности ХЛТ с эскалацией дозы излучения на опухоль в рамках концепции персонализированного подхода к терапии пациентов с НМРЛ.

Также уделяется внимание описанию новых возможностей интенсификации ЛТ и внедрению новых методов ЛТ, применение которых стало возможным с появлением инновационных линейных ускорителей. Приводятся результаты сравнения эффективности только ХЛТ и комбинированной ХЛТ с иммунотерапией у пациентов с НМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, химиолучевое лечение, химиотерапия, иммунотерапия.



Gevorkian A.R., Smolin A.V.

*Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

Abstract. The article is devoted to the use of a combination of systemic and radiation therapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The high risk of latent metastasis in this category of patients sets the prerequisites for active research of the combination of radiation therapy and systemic treatment worldwide. The article presents the results of clinical studies aimed to find the most optimal ratio of efficacy and safety of the chemotherapeutic component of chemoradiotherapy (CRT). According to the results of the research, the authors prefer the use of schemes based on platinum doublets. The article discusses the evaluation of the effectiveness of chemoradiotherapy with escalation of the radiation dose to the tumor within the framework of the concept of a personalized approach to therapy of patients with NSCLC. The article also pays attention to the description of new possibilities for RT intensification and the introduction of new RT methods, the use of which became possible with the introduction of innovative linear accelerators. The results of comparing the effectiveness of combined chemoradiotherapy with immunotherapy and chemoradiotherapy alone in patients with lung NSCLC are presented.

Keywords: lung cancer, radiation therapy, chemoradiotherapy, chemotherapy, immunotherapy.

Введение. Рак легких — один из часто диагностируемых видов злокачественных новообразований с высоким уровнем смертности [1], в основном встречающийся у мужчин и занимающий третье место в структуре заболеваемости среди женщин. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) — наиболее распространенный гистологический подтип, на который приходится примерно 85% всех случаев рака легких.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты распространенных форм рака легкого вследствие отсутствия адекватных методов скрининга, позволяющих выявлять заболевание на ранних, потенциально курабельных стадиях [2, 3]. В 70% случаев заболевание представлено местно-распространенным или метастатическим процессом. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза [4]. Также следует отметить, что значительное число больных имеет противопоказания к проведению хирургического лечения ввиду сопутствующей патологии, связанной с преклонным возрастом. В связи с этим единственным возможным методом лечения данных пациентов остается консервативная терапия в виде лучевой и/или системной терапии, которая в настоящее время считается стандартом, позволяющим улучшить результаты как локального контроля, так и общей выживаемости [5].

В ряде случаев лучевая терапия (ЛТ) является альтернативным методом, сопоставимым по эффективности с хирургическим лечением. При местно-распространенных стадиях заболевания альтернативы ЛТ в настоящее время не существует. Однако, несмотря на эффективность этого метода, для действенного контроля заболевания его явно недостаточно. Основная причина — высокий риск «скрытого» метастазирования, поэтому ведущие ученые мира предпринимают усилия для повышения результативности ЛТ. Основных направлений несколько. Одно из наиболее важных — комбинация лучевой и химиотерапии. Химиотерапия добавляется к ЛТ с целью усиления локального эффекта и для снижения риска отдаленного метастазирования.

Материал и методы. За последнее десятилетие опубликованы данные нескольких исследований химиолучевой терапии (ХЛТ) при нерезектабельном НМРЛ. Исследовательская группа во главе с Ming–SzuHung провела метаанализ 13 исследований, в которых изучалась эффективность ХЛТ в сравнении с ЛТ.

В метаанализ в общей сложности было включено 1936 пациентов с нерезектабельным, неоперабельным НМРЛ III стадии, из которых 975 получали только ЛТ и 961 получали ХЛТ. Возраст колебался от 54 до 77 лет. Через 1 и 2 года после лечения объединенные

данные свидетельствуют, что пациенты, получавшие ХЛТ, имели более высокие общие показатели выживаемости (отношение риска (ОР) 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,84; $p < 0,001$; 1 год: ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84; $p < 0,001$; 2 год: ОР 0,57; 95% ДИ 0,45–0,73; $p < 0,001$), ВБП (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,89; $p = 0,002$; 1 год: ОР 0,36; 95% ДИ 0,24–0,53; $p < 0,001$; 2 года: ОР 0,38; 95% ДИ 0,23–0,63; $p < 0,001$) [6].

В настоящее время наиболее эффективный режим химиотерапии не определен. Продолжаются исследования, направленные на поиск оптимального соотношения эффективности и безопасности химиотерапевтического компонента ХЛТ.

Предпочтительно использование схем на основе платиновых дуплетов. Так, два метаанализа, опубликованных с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с ЛТ в отношении снижения риска смертности от РЛ почти в 2 раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4% [7, 8, 9].

В 2020 году группа ученых во главе с Masafumi Yamaguchi провела исследование с целью оценки эффективности одновременной ХЛТ карбоплатином и винорелбином у пожилых пациентов с местнораспространенным НМРЛ. Это многоцентровое исследование II фазы включало пациентов с неоперабельным НМРЛ I–III стадии, которым было ≥ 70 лет. Пациенты получали карбоплатин (AUC 2) и винорелбин (15 мг/м²) на 1-й, 8-й, 22-й и 29-й день одновременно с ЛТ (2,0 Гр/сут, 30 фракций, СОД 60 Гр). Основной конечной точкой была объективная частота ответов. Второстепенными конечными точками были выживаемость без прогрессии, общая выживаемость и частота осложнений.

В исследование включили 50 пациентов (42 мужчины и 8 женщин). Медианный возраст составил 77 лет (диапазон 70–89 лет), а клиническая стадия — I/II/III в 3/7/40 соответственно. 47 пациентов завершили запланированное лечение. Полный ответ достигнут у 4 пациентов, частичный ответ — у 31, стабилизация заболевания — у 12 и прогрессирование заболевания — у 3 больных, что дало показатель объективного ответа 70% (95% доверительный интервал: 55,4–82,1). Частыми побочными явлениями высокой степени 3 или выше были гематологические, но летальных исходов при лечении не отмечено. Медиана и 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 8,4 месяца и 21,1% (95% доверительный интервал: 9,5–32,7%) соответственно, а медиана и 2-летняя общая выживаемость составили 15,4 месяца и 41,1% (95% доверительный интервал: 27,0–55,2) соответственно. Был сделан вывод, что одновременная ХЛТ карбоплатином и винорелбином

показала приемлемую объективную частоту ответа и безопасность у пожилых пациентов [10].

Следует отметить работу Борисовой Т.М. с соавт., целью которой стала оценка суммарной эффективности ХЛТ с эскалацией дозы излучения на опухоль в рамках концепции персонализированного подхода к терапии пациентов с НМРЛ.

В настоящее время наиболее эффективный режим химиотерапии не определен. Продолжаются исследования, направленные на поиск оптимального соотношения эффективности и безопасности химиотерапевтического компонента ХЛТ

В рамках данного исследования лечение проведено 51 пациенту с неоперабельной III стадией НМРЛ: IIIA стадия — 15; IIIB — 36 больных. Лечение проводилось с применением симультанного интегрированного буста — SIB-IMRT, эскалацией дозы облучения на зоны гиперметаболизма по ПЭТ/КТ до БЭД10=70–74 Гр за 22–25 фракций. Одновременно с этим проводилась химиотерапия по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5,0 с консолидирующим курсом после окончания ХЛТ.

При медиане 42 месяца общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ, составила 80,8% (95% ДИ 69,7–93,7); 64,6% (95% ДИ 50,4–82,9); 54,2% (95% ДИ 38,3–76,9) соответственно. 1-, 2- и 3-летняя выживаемость без прогрессирования: 77,3% (95% ДИ 56,7–90,2); 48,7% (95% ДИ 32,3–70,1); 29,2 (95% ДИ 18,7–43,2) соответственно [11].

Параллельно с изучением химиотерапевтического компонента изучаются возможность интенсификации ЛТ и внедрение новых методов ЛТ, применение которых стало доступно с появлением инновационных линейных ускорителей. Высокотехнологичная ЛТ с использованием симультанного интегрированного буста (SIB-IMRT) способна обеспечивать высокую дозу на опухоль. Дозиметрические исследования показали,

что по сравнению со стандартным планом лечения использование SIB-IMRT у пациентов с нерезектабельной стадией IIIA/IIIB НМРЛ позволило увеличить локальную дозу на опухоль, в то время как не было никаких значимых дозных изменений на критические структуры [9].

Iqbal M.S. и соавт. провели исследование II фазы ЛТ в режиме гипофракционирования, с одновременной полной дозой химиотерапии при местно-распространенном НМРЛ. 92 пациента получали ЛТ до СОД 58,8 Гр (21 фракция) (РОД 2,8 Гр в течение 4 недель) с двумя циклами цисплатина в дозе 80 мг/м² на 1-й и 22-й день и винорелбина в дозе 25 мг/м² на 1-й, 8-й, 22-й и 29-й дни ЛТ. Два пациента не смогли завершить ЛТ, а 24% пациентов не смогли пройти второй курс химиотерапии по причине возникновения токсических реакций. Медиана ВБП составила 25 месяцев (95% ДИ 14–36), а медиана общей выживаемости (ОВ) — 38 месяцев (95% ДИ 27–49) [12].

В другой работе Iqbal M.S. [13] представил опыт лечения 100 пациентов с гипофракционированием дозы (СОД 55 Гр (20 фракций) в течение 4 недель РОД 2,75 Гр), сочетанная ХЛТ в режиме SOCCAR [14] (одновременная ХТ: цисплатин 20 мг/м² в дни 1–4 и 16–19 дней с винорелбин 15 мг/м² в 1, 6, 15 и 20 дни). Далее через 4 недели еще 2 цикла цисплатина 80 мг/м² в 1-й день и винорелбина 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни были даны с разницей в 3 недели. Был один летальный исход в результате токсичности, у 2 пациентов развилась токсичность 4 степени. Медиана ВБП составила 23,4 месяца, а ОВ — 43,4 месяца. Все 4 цикла химиотерапии прошли 73% пациентов. Как оригинальное исследование SOCCAR, так и данная работа показывают, что гипофракционированная ХЛТ безопасна и дает хороший результат [13].

Гипофракционная ЛТ — использование более высокой дозы облучения за меньшее количество фракций — все чаще применяется в лечении опухолей различных локализаций. За последние годы метод показал свою безопасность и явные преимущества перед классическим фракционированием.

Группа авторов во главе с А. Patibandla провела исследование, целью которого было проведение ХЛТ больным III стадией НМРЛ в режиме гипофракционирования. (NSCLC; SOCCAR режим): СОД 55 Гр (20 фракций) в течение 26 дней с сопутствующей химиотерапией (цисплатин и винорелбин) [14].

В исследовании были включены 163 пациента. Только 3% из них не прошли запланированную ЛТ, и 76% получили оба цикла одновременной химиотерапии. Не было случаев смерти, связанных с лечением, в течение 30 или 90 дней. Медиана общей выживаемости составила 31,2 месяца; показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости — 75, 56 и 45% соответственно.

Число пациентов, вошедших в исследование, было аналогично контрольной группе RTOG 0617. Медиана выживаемости 31,2 месяца в этом исследовании достигается за счет применения ЛТ в режиме классического фракционирования (2 Гр на фракцию), до суммарной очаговой дозы 60–66 Гр. Медиана ВБП в контрольной группе RTOG 0617 составила 28,7 месяца [15]. Медиана ВБП составила 26,8 месяца в группе исследования PROCLAIM [16] и 29,1 месяца в контрольной группе PACIFIC [17].

Расширение возможности применения ХЛТ пациентам с относительно низким общесоматическим статусом — актуальная проблема. В стандартной клинической практике подобным пациентам назначается последовательная ХЛТ, эффективностью которой уступает одновременной ХЛТ. В исследовании III фазы NanBi с соавт. оценили эффективность и безопасность одновременной ХЛТ у пациентов с общесоматическим статусом 2 по шкале ECOG. В исследовании пациенты получали одновременную химиотерапию ЕР (этопозид + цисплатин) / РС (паклитаксел + карбоплатин) с модулированной по интенсивности ЛТ (IMRT) или трехмерной конформной ЛТ внешним пучком (3D-CRT).

В общей сложности в исследование был включен 71 пациент ECOG 2. Лечение методом IMRT проходили 46 (64,8%) пациентов. Медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования у пациентов с ECOG 2 составила 16,4 месяца и 9 месяцев соответственно. Различий в ходе лечения и токсичности между пациентами ECOG 2 и пациентами ECOG 0–1 не наблюдалось. В группе ECOG 2 (31 пациент в группе ЕР и 40 пациентов в группе РС) медиана ОВ и 3-летняя ОВ составили 15,7 месяцев и 37,5% для группы ЕР и 16,8 месяцев и 7,5% для группы РС соответственно (p=0,243). Частота радиационного пневмонита ≥3 степени была выше в группе РС (17,5% против 0,0%, p=0,014) с 5 смертями, связанными с радиационным пневмонитом, в то время как частота эзофагита 3 степени была численно выше в группе ЕР (25,8% против 10,0%, p=0,078).

Был сделан вывод, что одновременная ХЛТ обеспечила пациентам ECOG 2 многообещающий исход с приемлемой токсичностью. ЕР может превосходить РС с точки зрения профиля безопасности для пациентов с ECOG 2 [18].

Без сомнения, комбинация лучевой и химиотерапии показала высокие результаты. Но современная наука не стоит на месте, и в последние годы начато изучение комбинаций ХЛТ с иммунотерапией при НМРЛ. Лучевая терапия может увеличивать антигенную презентацию, что в свою очередь усиливает эффект ЛТ. Хайли Цянь и соавт. провели метаанализ с целью сравнения эффективности комбинированной ХЛТ с иммунотерапией и только ХЛТ у пациентов с НМРЛ.

Дурвалумаб vs плацебо:

- Увеличение медианы ОВ на 1,5 года: 47,5 мес. vs 29,1 мес.
- Снижение риска смерти на 28%
OR=0,72 (95% ДИ, 0,59-0,89)

Медиана ОВ

Дурвалумаб
47,5 мес.
с момента
рандомизации
(38,1 – 52,9)

плацебо
29,1 мес.
с момента
рандомизации
(22,1 – 35,1)



Пациенты с риском, N

Имфисин	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Плацебо	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

В общей сложности в анализ было включено 7 исследований. Он показал, что по сравнению только с ХЛТ иммунотерапия в сочетании с ХЛТ может улучшить 2-летнюю общую выживаемость (ОР 2,45; 95% ДИ 1,60–3,75; $p < 0,001$), но не 2-летнюю выживаемость без прогрессирования (ОР 1,81; 95% ДИ 0,61–5,36; $p = 0,284$). В частности, ранние (ОР 3,32; 95% ДИ 1,38–7,95; $p < 0,01$), но не распространенные (ОР 3,75; 95% ДИ 0,96–14,68; $p = 0,057$) пациенты с НМРЛ, скорее всего, получат лучший эффект.

Авторы пришли к выводу, что иммунотерапия в сочетании с ХЛТ может отсрочить прогрессирование НМРЛ и улучшить выживаемость пациентов, причем преимущества еще более значительны у пациентов с НМРЛ на ранней стадии [19]. Окончательное подтверждение эффективности иммунотерапии у пациентов при неоперабельном НМРЛ III стадии после ХЛТ было получено в исследовании PACIFIC.

В плацебо-контролируемом исследовании III фазы PACIFIC пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии, без прогрессирования заболевания после одновременной ХЛТ, применение дурвалумаба позволило значительно улучшить показатели общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53–0,87; $p = 0,00251$; отсечение данных 22 марта 2018 года) и ВБП (ОР 0,52; 95% ДИ 0,42–65; $p < 0,0001$; 13 февраля 2017 года).

В целом 709 из 713 рандомизированных пациентов получали дурвалумаб ($n/N = 473/476$) или плацебо ($n/N = 236/237$). По состоянию на 20 марта 2020 года медиана наблюдения = 34,2 месяца; диапазон: 0,2–64,9, обновленная ОВ (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88) и ВБП (ОР 0,55; 95% ДИ 0,44–0,67) оставались в соответствии с

Рис. 1. Исследование PACIFIC: обновленные данные 5-летней общей выживаемости

первичными анализами. Была достигнута медиана ОВ для дурвалумаба (47,5 месяца; плацебо, 29,1 месяца). Показатели 4-летней ОВ составили 49,6% против 36,3% для дурвалумаба по сравнению с плацебо, а 4-летние показатели ВБП составили 35,3% против 19,5% соответственно.

Полученные данные демонстрируют длительную ВБП и устойчивую пользу ОВ при применении дурвалумаба после ХЛТ. По нашим оценкам, 49,6% пациентов, получавших иммунотерапию, остаются живыми в течение 4 лет (плацебо, 36,3%), а 35,3% — остаются живыми и без прогрессирования (плацебо, 19,5%) [20].

В 2021 году были опубликованы обновленные данные, оценивающие 5-летнюю ОВ (рис. 1).

Через 5 лет в группе пациентов, получавших дурвалумаб, были живы 42,9% пациентов, по сравнению с 33,4% в контрольной группе [21].

Лучевая терапия даже при метастатических новообразованиях может приводить к развитию абскопальных эффектов. Абскопальный эффект был описан более 50 лет назад. Он представляет собой явление, при котором ЛТ способствует регрессии метастатических очагов, удаленных от места облучения. Характеризуется как редкий, необъяснимый феномен у пациентов после проведения ЛТ. Механизмы, лежащие в его основе, до сих пор до конца не изучены. По мнению ряда ученых, он скорее всего связан с системным ответом иммунной системы, возникающим под

воздействием ЛТ [22]. Учитывая синергизм ЛТ и иммунотерапии, существуют теоретические предпосылки интеграции ЛТ в лечение метастатического НМРЛ.

Именно такой подход изучался в исследованиях PEMBRO-RT и MDACC. В исследованиях включались пациенты с метастатическим НМРЛ и по крайней мере одним необлученным поражением для мониторинга объективных ответов. В исследовании PEMBRO-RT пациенты ранее получали химиотерапию, тогда как в исследовании MDACC больным ранее могли проводить лечение, либо они были диагностированы впервые. В исследовании PEMBRO-RT пациенты распределены случайным образом (1:1) и стратифицированы по статусу курения (<10 против \geq 10 лет курения). В исследовании MDACC пациентов включили в одну из двух когорт и распределили случайным образом (1:1). В обоих исследованиях пембролизумаб вводили внутривенно (200 мг каждые 3 недели) одновременно с ЛТ или без нее. В исследовании PEMBRO-RT первая доза пембролизумаба вводилась последовательно, менее чем через 1 неделю после последней дозы ЛТ (24 Гр в 3 фракциях), тогда как в MDACC пембролизумаб вводился одновременно с первой дозой ЛТ (50 Гр в 4 фракциях или 45 Гр в 15 фракциях). Конечными точками для этого объединенного анализа были наилучшая частота объективного ответа вне поля облучения (ARR), наилучшая частота контроля (ACR), ARR через 12 недель, ACR через 12 недель, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. После проведенного анализа исследований была отмечена потенциальная польза в группе комбинированного лечения. Однако из-за небольшой выборки каждого исследования различия в частоте ответов и результатах не достигли статистических различий, но оставались клинически значимыми. В связи с этим Willemijn T. провел объединенный анализ обоих исследований, чтобы определить, улучшает ли ЛТ в комбинации с иммунотерапией результаты лечения у пациентов с метастатическим НМРЛ.

В целом в объединенный анализ включили 148 пациентов, из которых 76 был назначен пембролизумаб, а 72 — пембролизумаб в сочетании с ЛТ. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 33 месяца (32,4–33,6). Исходные факторы не различались между группами лечения, включая подгруппы больных, не отличающиеся по статусу PD-L1 и объему метастатического поражения. Наиболее часто зоной облучения были метастазы в легких (28 из 72 (39%)), внутригрудные лимфатические узлы (15 из 72 (21%)) и первичный очаг в легком (12 из 72 (17%)). ARR составил 19,7% (15 из 76) при применении пембролизумаба по сравнению с 41,7% (30 из 72) при применении пембролизумаба в сочетании с ЛТ (ОР 2,96; 95% ДИ 1,42–6,20; $p=0,0039$); и ACR составил 43,4% (33 из 76) с пембролизумабом по сравнению с 65,3% (47 из 72) с пембролизумабом

плюс ЛТ (ОР 2,51; ДИ 1,28–4,91; $p=0,0071$). Медиана ВВП составила 4,4 месяца (IQR 2,9–5,9) только с пембролизумабом по сравнению с 9 месяцами (6,8–11,2) с пембролизумабом плюс ЛТ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,45–0,99; $p=0,045$), а медиана ОВ составила 8,7 месяцев (6,4–11,0) в группе применения пембролизумаба по сравнению с 19,2 месяцами (14,6–23,8) с пембролизумабом плюс ЛТ (ОР 0,67; ДИ 0,54–0,84; $p=0,0004$). В объединенном анализе не было отмечено никаких новых проблем с безопасностью лечения. Авторы пришли к выводу, что добавление ЛТ к иммунотерапии пембролизумабом значительно улучшило частоту ответа у пациентов с метастатическим НМРЛ [23].

Выводы. Интеграция ЛТ в лечение метастатического НМРЛ представляется весьма перспективной, и требуется продолжение исследований в этом направлении.

Литература / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Henschke CI; I-ELCAP Investigators. CT screening for lung cancer: update 2005. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005; 14(4):761–76. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2005.07.002>
3. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(1):11–25; quiz 49–50. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.1.11>
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015. 236 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g.* Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2015. 236 p. (In Russ.)]. <https://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>
5. Chargari C, Soria JC, Deutsch E. Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival. *Ann Oncol.* 2013; 24(1):38–46. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds217>
6. Hung MS, Wu YF, Chen YC. Efficacy of chemoradiotherapy versus radiation alone in patients with inoperable locally advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(27):e16167. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016167>
7. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer.* 1995; 76(4):593–601. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950815\)76:4<593::aid-cnrc2820760409>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950815)76:4<593::aid-cnrc2820760409>3.0.co;2-n)
8. Aupérin A, Péchoux CL, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol.* 2006; 17(3):473–83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj117>

9. Turner LM, Howard JA, Dehghanpour P, Barrett RD, Rebueno N, Palmer M, et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies. *Med Dosim.* 2011; 36(4):383–8. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2010.09.007>
10. Yamaguchi M, Hirata H, Ebi N, Araki J, Seto T, Maruyama R, et al. Phase II study of vinorelbine plus carboplatin with concurrent radiotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020; 50(3):318–324. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz179>
11. Борисова Т.Н., Федорова А.А., Назаренко А.В., Ткачев С.И., Лактионов К.К., Бредер В.В. и др. Гипофракционная лучевая терапия с локальной эскалацией дозы облучения в химиолучевом лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии. *Онкологический журнал.* 2019; 2(3):12–20. [Borisova TN, Fedorova AA, Nazarenko AV, Tkachev SI, Laktionov KK, Breder VV, et al. High-Tech Radiation Therapy with Local Dose Escalation in Chemoradiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Inoperable III Stage. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2019; 2(3):12–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-3-12-20>
12. Iqbal MS, McMenemin R, Greystokec A. Hypofractionated chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: Is split-dose chemotherapy safer than full dose chemotherapy? *Radiother Oncol.* 2020; 154:E13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.020>
13. Iqbal MS, Vashisht G, McMenemin R, Atherton P, McDonald F, Simmons T, et al. Hypofractionated concomitant chemoradiation in inoperable locally advanced non-small cell lung cancer: a report on 100 patients and a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019; 31(2):e1–e10. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.10.006>
14. Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N, McNee S, Kelly V, et al. SOCCAR: a randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer and good performance status. *Eur J Cancer.* 2014; 50(17):2939–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.009>
15. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2):187–99. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
16. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(9):953–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8824>
17. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update From PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(2):288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>
18. Bi N, Liu L, Liang J, Wu S, Chen M, Lv C, et al. Efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy in ECOG 2 patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a subgroup analysis of a randomized phase III trial. *BMC Cancer.* 2020; 20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06780-x>
19. Qian H, Wang H, Guan X, Yi Z, Ma F. Adoptive immunotherapy combined chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Anticancer Drugs.* 2016; 27(5):433–8. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000346>
20. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(5):860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>
21. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares LG, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(15_suppl):8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511
22. Денисова Е.С., Лактионов К.К., Борисова Т.Н., Ардзинба М.С., Федорова А.А., Юдин Д.И. и др. Абскопальный эффект у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, возникший после курса лучевой терапии на головной мозг: клинический случай. *Медицинский совет.* 2020; (20):188–193. [Denisova ES, Laktionov KK, Borisova TN, Ardzinba MS, Fedorova AA, Yudin DI, et al. Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following a course of radiation therapy to the brain. *Medical Council.* 2020; (20):188–193. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-188-193>
23. Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(5):467–475. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30391-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30391-X)

Сведения об авторах / Information about the authors:

Геворкян Андрей Романович — врач-радиотерапевт ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Andrej R. Gevorkian** — radiotherapist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, dr.gevorkian@mail.ru**, ORCID: 0000-0001-6665-4814; eLibrary SPIN: 2222-56167

Смолин Алексей Владимирович — к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Aleksej V. Smolin** — MD, PhD, Chief of the Center for radiology, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 31.05.2022

Применение активированной кондиционированной плазмы у пациентов с макулярным разрывом

Application of activated conditioned plasma in patients with macular rupture

УДК 611.018.54

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-26-34

Павлов В.А., Курносов В.Е., Зиновьев С.А., Капацина А.А., Уткина Е.Е.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. Цель. Оценить результаты, обобщить и систематизировать их, а также провести сравнительный анализ лечения больных с макулярным разрывом при помощи аутоплазмы с использованием центрифуги Rotofix 32A и системы Arthrex АСР для получения аутологичной кондиционированной плазмы (АСР) с ранее применявшимися хирургическими методами.

Материал и методы. В исследовании проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов с макулярным разрывом, с корригируемой остротой зрения более 0,08 (по таблице Головина–Сивцева). В 1-ю группу (проспективный анализ) вошли результаты лечения с выполнением пилинга внутренней пограничной мембраны (ВПМ), газовой тампонадой, в сочетании с аппликацией АСР (4 глаза, 4 пациента). Во 2-й группе (ретроспективный анализ истории болезни) оперативное лечение было ограничено выполнением пилинга ВПМ с газовой тампонадой (8 глаз, 8 больных). Параметры анализировали через 3,0±0,5 и 6,0±0,5 месяцев с оценкой максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), оптической когерентной томографией (ОКТ), цветным фотографированием. Закрытие макулярного разрыва при сравнении групп оценивалось на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Результаты. В течение наблюдаемого периода в обеих группах осложнений не выявлено. По данным визометрии и ОКТ, наилучшие функциональные результаты получены в 1-й группе. Средняя острота зрения через 6 месяцев составила 0,4±0,1.

Выводы. По итогам исследования установлено, что применение техники пилинга ВПМ с газовой тампонадой и использование тромбоцитарной массы увеличивают вероятность закрытия разрыва.

Ключевые слова: аутологичная плазма, макулярный разрыв, тромбоциты, кистозный отек сетчатки, хирургическое лечение.



Pavlov V.A., Kurnosov V.E., Zinovyev S.A.,
Kapatsina A.A., Utkina E.E.

Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. Objective. To evaluate and summarize the results, as well as to conduct a comparative analysis of the treatment of patients with macular rupture with autoplasm, using a Rotofix 32A Centrifuge and Arthrex ACP systems to obtain autologous conditioned plasma (ACP) with previously used surgical methods.

Material and methods. The study conducted a comparative analysis of the results of treatment of patients with macular rupture, with a corrected visual acuity of more than 0.08 (according to the Golovin–Sivtsev table). Group 1 (prospective analysis) included the results of treatment using peeling of the inner boundary membrane with a gas/air tamponade in combination with the application of ACP (4 eyes, 4 patients). In the 2nd group (retrospective analysis of the medical history), surgical treatment was limited to the peeling of the inner boundary membrane with a gas/air tamponade (8 eyes, 8 patients). The parameters were analyzed after 3.0 ± 0.5 and 6.0 ± 0.5 months with assessment of maximum corrected visual acuity (MCOZ), optical coherence tomography (OCT), color photography. Closure of the macular gap was assessed at 6 months of follow-up when comparing the groups.

Results. No complications were detected in both groups during the observation period. According to visometry and OCT data, the best functional results were obtained in group 1. The average visual acuity after 6 months was 0.4 ± 0.1 .

Conclusion. The study found that the use of the peeling of the inner boundary membrane with gas/air tamponade and the use of platelet-derived mass increased the probability of rupture closure.

Keywords: autologous plasma, macular rupture, platelets, cystic retinal edema, surgical treatment.

Введение. В последнее время патология витрео-макулярного интерфейса занимает одну из ведущих позиций в структуре снижения зрения взрослого населения [1, 2]. С учетом активного внедрения в клиническую диагностику оптической когерентной томографии, макулярные разрывы как нарушение центрального зрения выявляются все чаще. Макулярный разрыв — дефект нейросенсорной части сетчатки в фовеолярной зоне с тракционным компонентом. При биомикроскопии визуализируется на глазном дне как небольшой дефект макулярной области округлой или овальной формы, поэтому болезнь получила второе название — макулярное отверстие. Ее встречаемость составляет до 3%, по разным литературным данным [3]. Среди лиц женского пола распространенность этого вида патологии выше [4]. Бессимптомное течение на ранней стадии заболевания — осложняющий фактор своевременного распознавания. Отсутствие современных оптических когерентных томографов на этапе амбулаторно-поликлинического звена, гарнизонных и базовых военных госпиталей приводит к поздней диагностике, так как офтальмоскопически ранние признаки можно ошибочно принять за проявление возрастной макулярной дегенерации (по собственным наблюдениям). Формирование разрыва до пигментного эпителия сетчатки сопровождается выраженным снижением остроты зрения, метаморфопсией, появлением центральной положительной скотомы [5].

Немецким офтальмологом Н. Кнарр впервые описан макулярный разрыв в 1869 году, а в 1900 году Н. Кунт рассматривал данную патологию как дегенеративный процесс, включающий сосудистые нарушения, сопровождающиеся атрофическими процессами в сетчатке, которые приводят к формированию разрыва. Действующая классификация предложена в 1995 году J.D. Gass, им же рассмотрена теория развития [6] патологии макулярного интерфейса.

Центральная зона сетчатки (макула) представляет собой наибольшее скопление фоторецепторных клеток (палочки и колбочки). Именно эта область сетчатки наиболее важная в зрительном акте, она обеспечивает предметное зрение. Пространство между сетчаткой и хрусталиком глаза заполнено стекловидным телом — прозрачной гелеподобной структурой, занимающей 4/5 объема глазного яблока. Стекловидное тело прилежит к сетчатке, причем наиболее плотно связано с ней в проекции макулярной зоны. Вследствие естественных возрастных причин стекловидное тело подвергается дегенеративным изменениям, разжижается и отделяется от сетчатки. При патологическом процессе отделения оно оказывает выраженное тракционное воздействие на сетчатку в центральной ее части и провоцирует формирование

дефекта в макулярной зоне. Ведущая роль в патогенезе макулярных разрывов принадлежит витреоретинальным тракциям. Принимая во внимание тракционную теорию, разработана и используемая в современной клинической практике классификация макулярных разрывов с разделением на следующие стадии:

- 1а — может описываться с появлением «желтого пятна» в фовеоле и изменения глубины фовеолы;
- 1б — один из признаков — образование «желтого кольца» с исчезновением фовеолярного рефлекса;
- 2 — в бескрасном свете описывается как формирование сквозного разрыва сетчатки диаметром до 400 мкм с фиксацией задней гиалоидной мембраны к поверхности сетчатки;
- 3 — сквозной дефект сетчатки увеличивается в диаметре и становится более 400 мкм, фиксация задней гиалоидной мембраны сохраняется;
- 4 — это сквозной дефект сетчатки диаметром более 400 мкм с полностью отслоившейся от поверхности сетчатки задней гиалоидной мембраной.

С внедрением в офтальмологическую практику оптической когерентной томографии (ОКТ) представление о развитии данной патологии изменилось, что позволяет диагностировать и документировать структурные изменения макулярного интерфейса [7]. При этом классификация дополнена данными ОКТ-исследования.

В стадии 1а при проведении ОКТ-диагностики выявляются следующие признаки: изменение контура и структуры фовеолярного углубления, появление псевдокисты во внутренних слоях сетчатки, частичная отслойка задней гиалоидной мембраны, фиксированной к внутренней стенке псевдокисты. Эти изменения происходят под воздействием витреоретинальных тракций. На ОКТ-снимке можно увидеть, что профиль фовеолы сглаживается, нейроэпителий локально отслаивается от внутреннего ядерного слоя, формируя псевдокисту, имеющую вид оптически пустой полости (рис. 1).

Стадия 1б: прогрессирует дальнейшая деформация профиля и структуры фовеолярного углубления. Псевдокиста увеличивается в размере и распространяется до наружного слоя нейроэпителия сетчатки. Верхняя стенка кисты («крышечка») остается целостной, к ней все так же фиксируется задняя гиалоидная мембрана (рис. 2).

ОКТ-диагностика в стадии 2 выявляет следующее: деформация контура и структуры макулярной зоны сетчатки, частичный отрыв «крышечки» со структурными элементами сетчатки при адгезии задней гиалоидной мембраны к ее лоскуту, формирование сквозного дефекта нейроэпителия диаметром менее 400 мкм, в ядерных слоях формируется кистозный отек краев разрыва сетчатки.

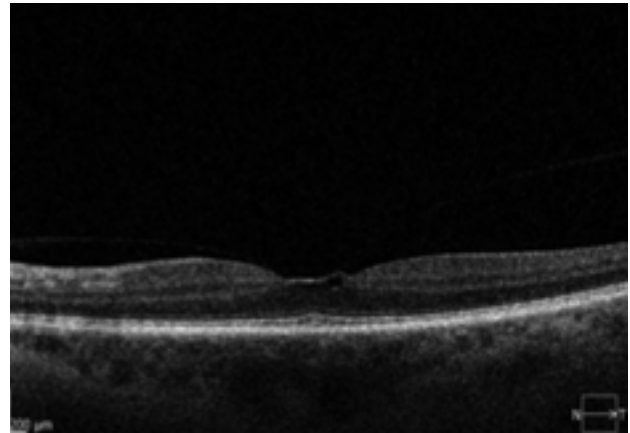


Рис. 1. Стадия 1а макулярного разрыва

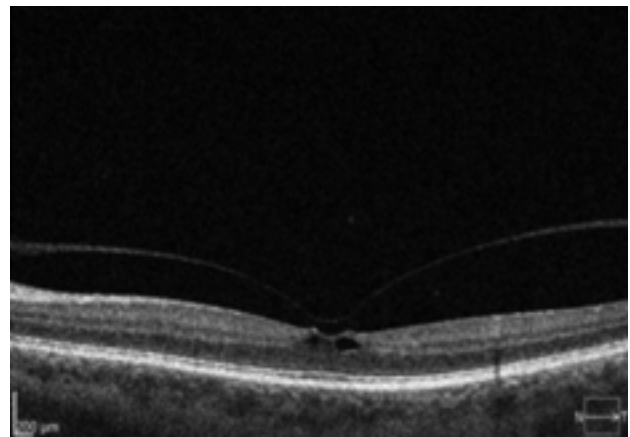


Рис. 2. Стадия 1б макулярного разрыва

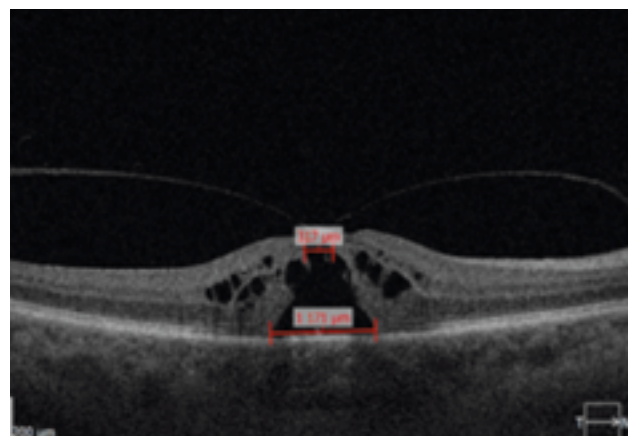


Рис. 3. Стадия 2 макулярного разрыва

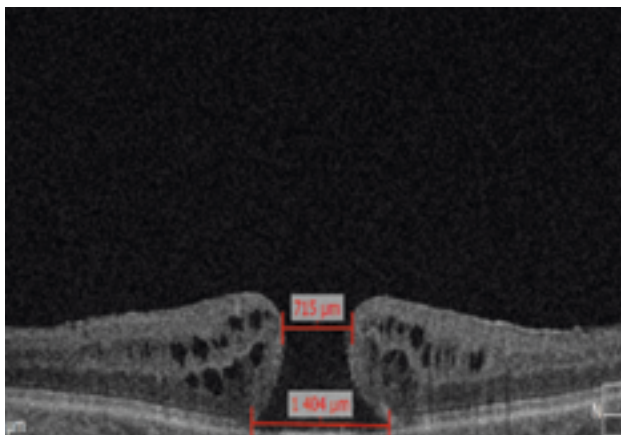


Рис. 4. Стадия 4 макулярного разрыва

ОКТ-признаки стадии 3: выраженная деформация профиля фовеолярного углубления, сквозной дефект нейроэпителия сетчатки диаметром более 400 мкм, «крышечка» фиксирована к полностью отслоенной задней гиалоидной мембране, толщина сетчатки в области краев разрыва увеличена на фоне прогрессирующего кистозного отека, при этом задняя гиалоидная мембрана фиксирована к ДЗН (рис. 3).

Стадия 4 при ОКТ-исследовании определяется следующим образом: выраженная деформация контура и структуры макулярной зоны сетчатки, сквозной дефект нейроэпителия диаметром более 400 мкм, при этом наружный ядерный слой, наружная пограничная мембрана и линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов прерываются, толщина сетчатки в области краев разрыва увеличена в результате слияния кист, под приподнятыми краями сформировавшегося отверстия визуализируется скопление субретинальной жидкости. Задняя гиалоидная мембрана отслоена от макулы и от ДЗН (может быть не видна на оптическом срезе) (рис. 4).

По этиологии выделяют: первичные (идиопатический при наличии витреомакулярной тракции) и вторичные разрывы (выявляются вследствие травмы глаза, на фоне осложненной миопии высокой степени, предшествующих офтальмологических хирургических вмешательств и др.). Травматический макулярный разрыв сетчатки возникает в результате закрытой травмы глазного яблока (контузии глаза), что приводит к разрыву сетчатки в наиболее тонком ее центральном отделе. Миопический разрыв макулы глаза встречается как осложнение при близорукости высокой степени и является наиболее тяжелым видом макулярного разрыва в плане выбора тактики оперативного лечения и прогноза восстановления зрительных функций, а также осложняется развитием отслойки сетчатки. Послеоперационный разрыв макулы встречается у

Травматический макулярный разрыв сетчатки возникает в результате закрытой травмы глазного яблока (контузии глаза), что приводит к разрыву сетчатки в наиболее тонком ее центральном отделе. Миопический разрыв макулы глаза встречается как осложнение при близорукости высокой степени и является наиболее тяжелым видом макулярного разрыва в плане выбора тактики оперативного лечения и прогноза восстановления зрительных функций, а также осложняется развитием отслойки сетчатки. Послеоперационный разрыв макулы встречается у менее 1% пациентов, перенесших операцию по поводу отслойки сетчатки

Таблица 1. Группы исследований применяемых методик

Параметры сравнения		Группы исследований	
		1-я	2-я
Количество пациентов		4 пациента (4 глаза)	8 пациентов (8 глаз)
Вид оперативного вмешательства		Пилинг ВПМ с газовой воздушной тампонадой и аппликацией АСР	Пилинг ВПМ с газовой воздушной тампонадой
Острота зрения до оперативного лечения (по таблице Головина–Сивцева)		до 0,08±0,1	до 0,08±0,1
Острота зрения после оперативного лечения (по таблице Головина–Сивцева)	через 3,0±0,5 месяца	до 0,3±0,1	до 0,2±0,1
	через 6,0±0,5 месяца	до 0,4±0,1	0,3±0,1
Толщина сетчатки в макулярной области до оперативного лечения, мкм		382±10 мкм	377±10 мкм
Статистически значимое снижение толщины макулы, мкм	через 3,0±0,5 месяца	327±20 мкм	382±20 мкм
	через 6,0±0,5 месяца	277±15 мкм	282±15 мкм

Один из действенных методов лечения — терапия активированной плазмой. С учетом своей аутологичности данная терапия представляет собой как эффективный, так и безопасный метод лечения, поэтому расширяются показания к ее применению. Указанные технологии применяются не только в хирургии макулярного разрыва, но и при регматогенной отслойке сетчатки, патологиях роговицы, проникающих ранениях глазного яблока

менее 1% пациентов, перенесших операцию по поводу отслойки сетчатки.

В зависимости от глубины дефекта: сквозные разрывы, ламеллярные разрывы.

По величине разрывы разделяют на: малые (меньше 250 мкм), средние (250–400 мкм), большие (более 400 мкм). Также по наличию или отсутствию витреомакулярной тракции (ВМТ).

Выбор тактики оперативного лечения индивидуален в каждом клиническом случае, с учетом соответствующих изменений сетчатки по вышеприведенным классификациям.

В ходе проведения ОКТ оценивается профиль сетчатки, наличие эпиретинальных мембран, визуализируют горизонтальную щель на уровне наружного плексиформного слоя. На уровне ядерных слоев выявляют мелкие оптически пустые полости, связанные с отеком. Наружный ядерный слой, наружная пограничная мембрана, линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, пигментного эпителия, хориокапилляров не изменены.

На данном этапе современного развития витреоретинальной хирургии лишь в 65% случаев лечение макулярных разрывов оказывается успешным. Многие этиопатогенетические аспекты процесса остаются нерешенными. Весьма спорна целесообразность полного удаления внутренней пограничной мембраны (ВПМ). При начальных стадиях авторы [5] предлагают проведение операции только с удалением адгезии стекловидного тела без удаления ВПМ. При стадиях 3 и 4 в течение нескольких лет стала популярна методика использования аутокрови для закрытия сквозных дефектов [2], но эффективность данной технологии является предметом дальнейшей дискуссии. Основной

фактор выбора тактики оперативного лечения — классификационная составляющая дефекта макулярной зоны. Ее основа позволяет определить наибольшую целесообразность применения того или иного метода лечения в определенной стадии заболевания.

Один из действенных методов лечения — терапия активированной плазмой. С учетом своей аутологичности данная терапия представляет собой как эффективный, так и безопасный метод лечения, поэтому расширяются показания к ее применению [8]. Указанные технологии применяются не только в хирургии макулярного разрыва, но и при регматогенной отслойке сетчатки, патологиях роговицы, проникающих ранениях глазного яблока [9–12].

Исходя из различных методов получения аутологичной плазмы крови (АПК), данные препараты классифицируются на следующие конечные продукты в соответствии с клеточным составом или фибриновым содержанием: аутологичная кондиционированная плазма (Autologous Conditioned Plasma / ACP) и богатая тромбоцитами плазма (Platelet-Rich Plasma / PRP), которые в настоящее время применяются в различных областях медицины. В свою очередь PRP-препараты разделяют на чистый PRP (Pure Platelet-Rich Plasma / P-PRP) и богатый тромбоцитами фактор роста (Plasma Rich Growth Factors / PRGF). По содержанию лейкоцитов различают чистый тромбоцитарный фибрин (Pure Platelet-Rich Fibrin / P-PRF), лейкоцитарный (Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin / L-PRF) и тромбоцитарный фибрин (Advanced / A-PRF) [13].

АПК-продукты являются пулом факторов роста, которые привлекают в область повреждения стволовые клетки и детерминируют их дальнейшую дифференцировку в определенный тип клеток.

Применение методик лечения аутоплазмой — одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии. Использование АПК-терапии для ускорения роста костной и мягких тканей стало прорывом в различных хирургических специальностях травматологии, спортивной медицине, стоматологии, косметологии и хирургии. При выборе протокола для приготовления плазмы необходимо учитывать режим и время центрифугирования, наличие антикоагулянта и способ забора плазмы, отдавая предпочтение закрытым системам, позволяющим получать «чистую» АПК с низкой иммунной активностью, что особенно важно при витреоретинальной хирургии. Заболевания, связанные с поражением глазной поверхности, нуждаются в коррекции локального иммунного статуса, что может определить возможность использования PRP [14]. Закрытие разрыва при использовании аутоплазмы происходит за счет удержания тромбоцитов в зоне разрыва фибриновым компонентом. Затем запускается процесс ретрак-

ции с последующим уплотнением и закреплением тромбоцитарной массы. В результате формируется фибриновая матрица, которая способствует клеточной миграции моноцитов, фибробластов и других клеток, активно участвующих в регенераторных процессах.

Цель. Оценить результаты, обобщить и систематизировать их, а также провести сравнительный анализ лечения больных с макулярным разрывом при помощи аутоплазмы с использованием центрифуги Rotofix32A и системы Arthrex ACP для получения аутологичной кондиционированной плазмы с ранее применявшимися хирургическими методами.

Материал и методы. Критериями включения в исследование были пациенты различного возраста с идиопатическим макулярным разрывом.

Мы проанализировали результаты лечения 12 больных (12 глаз), из них 4 мужчин в возрасте 50,8 (44–58) года, 8 женщин в возрасте 46,8 (38–60) года, которые были разделены на 2 группы (табл. 1).

В 1-ю группу (проспективный анализ) вошли результаты лечения больных с макулярным разрывом, к которым применялась методика аппликации АСП-плазмы (4 глаза, 4 пациента). Во 2-й группе (ретроспективный анализ истории болезни) пациентам был применен способ хирургического лечения макулярного разрыва сетчатки на основе пилинга ВПМ с газовой воздушной тампонадой (8 глаз, 8 больных).

В обеих группах использовалась аналогичная стандартная терапия, включавшая местное и системное противовоспалительное лечение. Средний срок наблюдения составил $6,0 \pm 0,5$ месяца. Были собраны данные об этиологии, показаниях к лечению, наилучшей остроте зрения с коррекцией. Измерялся базовый диаметр разрыва на уровне пигментного эпителия сетчатки (а) и минимальный диаметр (b). Параметры анализировали через $3,0 \pm 0,5$ и $6,0 \pm 0,5$ месяца с оценкой максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), ОКТ, цветным фотографированием. Риск рецидива макулярного отека при сравнении групп оценивался на протяжении 6 месяцев наблюдения.

1-я группа (АСП): базовый диаметр 1100–1600 мкм, минимальный диаметр 350–500 мкм, острота зрения 0,08.

2-я группа (ВРХ): базовый диаметр 800–1100 мкм, минимальный диаметр 350–500 мкм, острота зрения 0,08–0,1.

В каждой группе у пациентов было поражение макулярной области, требующее оперативного вмешательства на одном из глаз. Четыре глаза (4 пациента) получили по окончании хирургической операции аппликацию АСП. Использована нативная плазма пациентов, без консервантов, приготовленная за 15 минут до аппликации.

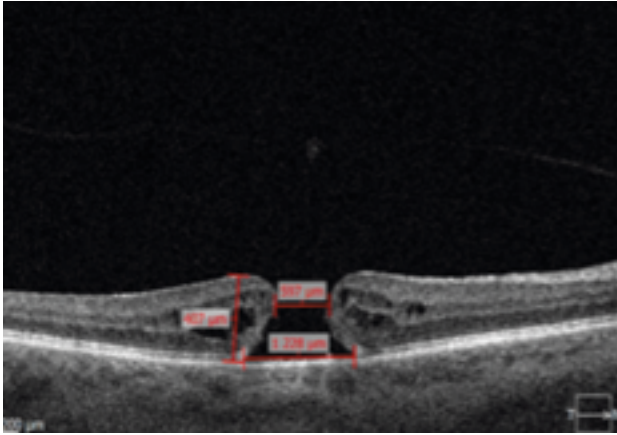


Рис. 5. Макулярный разрыв стадии 4 у пациентки К.

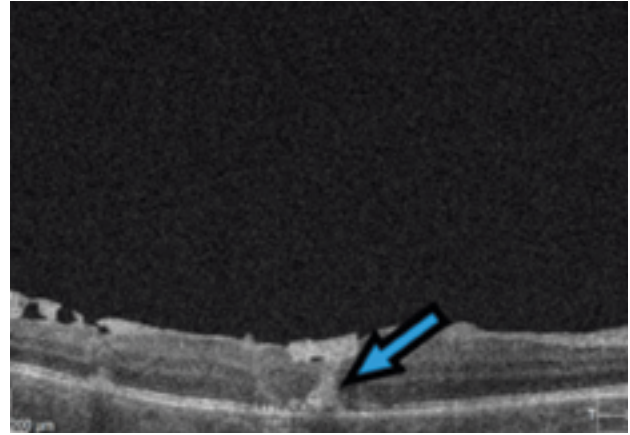


Рис. 7. Состояние макулярного разрыва на 3-и сутки после операции. Стрелкой указано заполнение остаточной полости мигрировавшими клетками. Края разрыва прилегли к пигментному эпителию

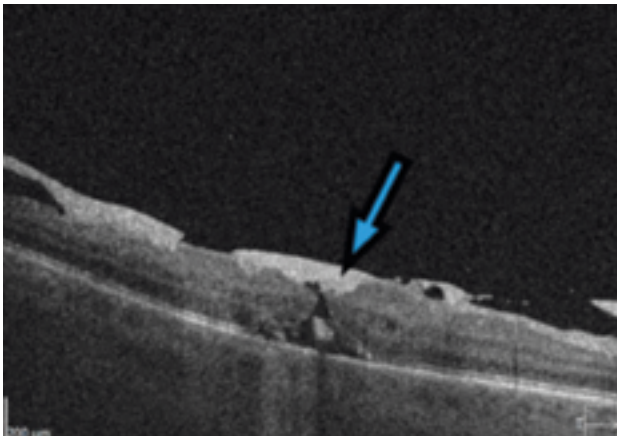


Рис. 6. Состояние макулярного разрыва спустя сутки после аппликации АСР. Стрелкой указана пленка тромболитической плазмы, под которой частично сохраняется приподнятость краев разрыва

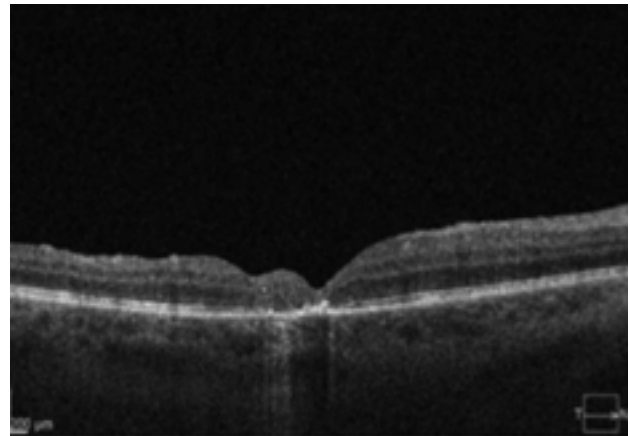


Рис. 8. Результат лечения через 6 месяцев с полным закрытием макулярного разрыва

Во 2-й группе у пациентов выполнено удаление ВПМ на одном из глаз. Пациентам обеих групп была проведена субтотальная витрэктомия с удалением ВПМ и тампонадой газовой смеси по стандартной методике. Витрэктомия проводилась с помощью систем Constellation.

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам было рекомендовано нахождение в положении «лицом вниз» в течение 3 часов.

Результаты. Во всех группах операции прошли без осложнений. В ходе оперативного вмешательства отмечались мелкие ретинальные геморрагии в месте захвата микропинцетом ВПМ при выполнении макулорексиса — на 5 (41,7%) глазах. Геморрагии самостоятельно разрешились без влияния на зрительные функции. Послеоперационное течение гладкое. Отда-

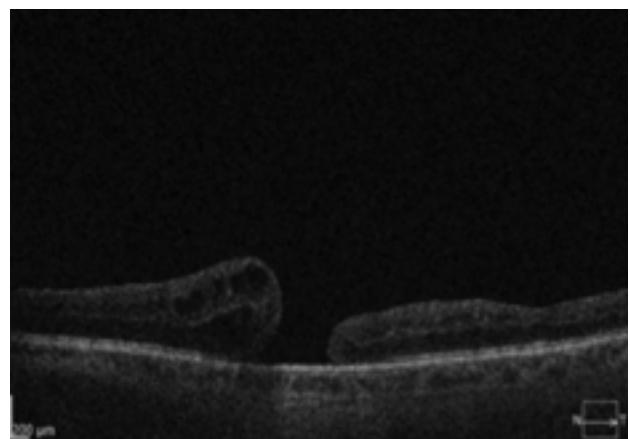


Рис. 9. Незакрытый макулярный разрыв

ленные результаты лечения оценивались через 1, 3 и 6 месяцев. Критерием положительного анатомического эффекта считалось полное закрытие краев разрыва по данным ОКТ и повышение остроты зрения.

В 1-й группе до операции средняя острота зрения составляла $0,08 \pm 0,1$ по таблице Головина–Сивцева, которая повысилась до $0,3 \pm 0,1$ ($p=0,005$) через $3,0 \pm 0,5$ месяца, до $0,4 \pm 0,1$ — через $6,0 \pm 0,5$ месяца ($p=0,005$). Толщина сетчатки макулярной области до операции составляла 382 ± 10 мкм. Статистически значимое снижение толщины макулы до 327 ± 20 мкм ($p=0,005$) через $3,0 \pm 0,5$ месяца, до 277 ± 15 мкм ($p=0,005$) через $6,0 \pm 0,5$ месяца.

Во 2-й группе до операции средняя острота зрения составляла $0,1 \pm 0,1$ по таблице Головина–Сивцева, которая повысилась до $0,2 \pm 0,1$ ($p=0,005$) через $3,0 \pm 0,5$ месяца, до $0,3 \pm 0,1$ через $6,0 \pm 0,5$ месяца ($p=0,005$). Толщина сетчатки макулярной области до операции составляла 377 ± 10 мкм. Статистически значимое снижение толщины макулы до 382 ± 20 мкм ($p=0,005$) через $3,0 \pm 0,5$ месяца, до 282 ± 15 мкм ($p=0,005$) через $6,0 \pm 0,5$ месяца.

Через 1 месяц у пациентов 1-й группы 100-процентный эффект был достигнут во всех 4 случаях (4 глаза). По данным ОСТ, разрыв закрылся с сохранением структуры слоев сетчатки. Острота зрения в этой группе увеличилась в среднем от $0,1$ до $0,4$.

Динамика послеоперационного течения представлена на примере пациентки К. (рис. 5–8). Через 3 месяца у всех пациентов 1-й группы по данным ОКТ рецидивов макулярных разрывов не выявлено, достигнуто повышение зрительных функций, восстановлен профиль сетчатки. Во 2-й группе на глазах также было достигнуто закрытие разрыва, но с меньшим повышением остроты зрения. На контрольном ОКТ отек сетчатки на месте разрывов практически исчез. Во 2-й группе в одном случае отмечалось незакрытие макулярного разрыва (рис. 9). Пациент был повторно прооперирован по методике из 1-й группы, после чего достигнуто закрытие макулярного разрыва.

Выводы. На основании проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. При хирургии сквозных макулярных разрывов с применением методики АСР закрытие наблюдалось у большинства пациентов, однако во 2-й группе исследуемых у одного пациента отмечалось незакрытие макулярного отверстия.
2. Применение техники с использованием методики пилинга внутренней пограничной мембраны и тромбоцитарной массы повышает эффективность хирургии и увеличивает вероятность закрытия разрыва.

Несомненно, результаты являются предварительными, и требуется дальнейшее долгосрочное наблюдение.

Литература / References

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. Влияние антивазопролиферативной терапии на морфофункциональные особенности классической хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 2(54):111–115. [Bikbov MM, Faizrahmanov RR. Influence of antivasoproliferative therapy on morphological and functional features classic choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2016; 54(2):111–115. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26280201>
2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Арслангареева И.И. Морфологические изменения макулярной зоны при посттромботической макулопатии после интравитреального введения импланта с дексаметазоном (на примере 5 клинических случаев). *Офтальмологические ведомости*. 2016; 9(4):90–97. [Bikbov MM, Fayzrahmanov RR, Gil'manshin TR, Arslangareeva II. Morphological changes in the macular area at post-thrombotic maculopathy after intravitreal injection of a dexamethasone implant (evidence from 5 clinical cases). *Ophthalmology Journal*. 2016; 9(4):90–97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/OV9490-97>
3. Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Микроинвазивное хирургическое лечение первой стадии макулярного разрыва без витрэктомии под интраоперационным ОКТ-контролем. *Офтальмохирургия*. 2017; (1):53–58. [Bayborodov YV, Balashevich LI. Microinvasive surgical treatment of macular hole of stage I without vitrectomy under the intra-operative OCT control. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; (1):53–58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-53-58>
4. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А. и др. Наш первый опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 1(9):245–246. [Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Shpak AA, Krupina YeA, Pis'menskaya VA, Kakunina SA, et al. Nash opyt primeneniya bogatoy trombositami plasmy krovi v khirurgii makulyarnykh razryvov. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016; (1):245–246. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26334138>
5. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р. Комбинированный подход к оперативному лечению пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017; 13(2):338–345. [Bikbov MM, Fayzrahmanov RR, Kalanov MR. Combined approach to the surgical treatment of patients with proliferative stage of diabetic retinopathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017; 13(2):338–345. (In Russ.)].
6. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119(6):752–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72781-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72781-3)
7. Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л. Картирование фовеолярной зоны сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве. *Вестник ОГУ*. 2014;

- 12(173):322–324. [Fayzrahmanov RR, Zainullin RM, Gilmanshin TR, Yarmukhametova AL. Kartirovaniye foveolyarnoy zony setchatki pri idiopatcheskom makulyarnom razryve. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 12(173):322–324. (In Russ.)].
8. Файзрахманов Р.Р., Крупина Е.А., Павловский О.А., Ларина Е.А., Суханова А.В., Карпов Г.О. Анализ богатой тромбоцитами плазмы, полученной различными способами. *Medline.ru*. 2019; 20:363–372. [Fayzrahmanov RR, Krupina EA, Pavlovskiy OA, Larina EA, Suchanova AV, Karpov GO. Analysis of platelet-rich plasma obtained in various ways. *Medline.ru*. 2019; 20:363–372. (In Russ.)].
9. Арсюттов Д.Г. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы, в том числе аутологичной кондиционированной плазмы, при сквозных ранениях глаза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16(1):207–210. [Arsyutov DG. Use of platelet rich plasma, including autologous conditioned plasma, in the surgery of perforating eye injuries. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020; 16(1):207–210. (In Russ.)].
10. Арсюттов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами. *Acta biomedical scientifica*. 2019; 4(4):61–64. [Arsyutov DG. Use of Autologous Conditioned Platelet Rich Plasma in the Surgery of Rhegmatogenous Retinal Detachment with Central and Peripheral Tears. *Acta biomedical scientifica*. 2019; 4(4):61–64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.4.8>
11. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А., Норман К.С. и др. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия*. 2017; (3):27–30. [Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Krupina EA, Pismenskaya VA, Kakunina SA, Norman KS, et al. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; (3):27–30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-27-30>
12. Тарабрина В.А., Гаврилюк И.О., Чурашов С.В., Куликов А.Н. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при экспериментальной хронической эрозии роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; (3):83–84. [Tarabrina VA, Gavriilyuk IO, Churashov SV, Kulikov AN. The use of platelet-rich plasma on the experimental corneal erosion. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020; (3):83–84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-83-84>
13. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.В., Репетюк А.Д., Егорова О.Н. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина*. 2013; (4):46–59. [Achkasov EE, Bezuglov EN, Ul'yanov AA, Kurshev VV, Repetyuk AD, Egorova ON. Application platelet-rich plasma in clinical practice. *Biomedicine*. 2013; (4):46–59. (In Russ.)].
14. Крупина Е.А., Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А., Суханова А.В., Карпов Г.О. Анализ молекулярных и биологических аспектов применения PRP- и АСП-терапии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15(3-2):80–85. [Krupina EA, Fayzrahmanov RR, Pavlovskiy OA, Larina EA, Suhanova AV, Karpov GO. Molecular and

biological aspects of platelet-rich plasma therapies. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020; 15(3-2):80–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.30.34.015>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Павлов Виктор Анатольевич — главный офтальмолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Viktor A.**

Pavlov — MD, Chief ophthalmologist of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Курносос Вячеслав Евгеньевич — начальник офтальмологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Vyacheslav E. Kurnosov** — Head of Ophthalmic Department of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, elaslav@yandex.ru**, ORCID: 0000-0003-3126-3316

Зиновьев Сергей Анатольевич — врач-офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Sergey A. Zinoyev** — MD, Ophthalmic Department of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Капацина Александр Андреевич — врач офтальмологического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Aleksandr A. Kapatsina** — MD, Ophthalmic Department of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Уткина Екатерина Евгеньевна — ординатор ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Ekaterina E. Utkina** — resident in Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 30.05.2022.

Мониторинг гемодинамики при трансплантации печени

Hemodynamic monitoring in liver transplantation

УДК 581.143.4

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-36-43

Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Стацура В.Э.,
Гаврилов П.В., Гончарова И.И.

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Резюме. Мониторинг гемодинамики — важная часть анестезиологического пособия при трансплантации печени. В настоящее время нет единого алгоритма исследования параметров сердечно-сосудистой системы. В статье описываются критерии наличия или отсутствия необходимости использования методов рутинного или дополнительного инвазивного мониторинга.

Ключевые слова: мониторинг гемодинамики, трансплантация печени, инвазивный мониторинг.

Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Statsura V.E.,
Gavrilov P.V., Goncharova I.I.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Abstract. Hemodynamic monitoring is an important part of the anesthetic management in liver transplantation. Currently, there is no unified algorithm for the assessment of the cardiovascular system parameters. The article describes the criteria for the presence or absence of the necessity of using routine or additional invasive monitoring methods.

Keywords: hemodynamic monitoring, liver transplantation, invasive monitoring.



Введение. Трансплантация печени (ТП) — оперативное вмешательство, которое может сопровождаться значительной гемодинамической нестабильностью вследствие кровопотери, внезапных изменений преднагрузки, дисфункции миокарда, снижения реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) на кардиотонические препараты. Гипотензия и вариабельность артериального давления (АД), возникающие в периоперационном периоде, влекут за собой повышение смертности в течение 30 дней после операции, дисфункцию трансплантата, острую почечную недостаточность [1]. Расширенный анестезиологический гемодинамический мониторинг позволяет в режиме реального времени диагностировать проблему и решить ее с помощью целенаправленной терапии [2].

До сих пор не существует единой методики рутинного мониторинга параметров ССС при ортотопической ТП, которую можно считать подходящей для всех клинических ситуаций [3]. Актуален вопрос о том, какому пациенту, в каком объеме и какой гемодинамический мониторинг следует применять при ТП.

История. Первые экспериментальные трансплантации печени были выполнены в конце 1950-х и начале 1960-х годов хирургом Томасом Е. Старзлом. 1 марта 1963 года он сделал первую в мире трансплантацию печени. Пациентом был 3-летний мальчик с билиарной атрезией, который умер из-за нарушений гемостаза и массивного кровотечения [4–8]. В этот период АД измеряли с помощью сфингоманометра, а электрическую деятельность сердца оценивали по электрокардиограмме (ЭКГ) [9].

Начиная с 1980-х годов в обязательный мониторинг ССС входило измерение АД (с помощью артериального катетера), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ и контроль параметров центральной гемодинамики с помощью катетера Сван–Ганца. Этими классическими параметрами анестезиологии пользуются до сих пор [10, 11]. На современном этапе разрабатываются новые технологии и менее инвазивные способы измерения параметров гемодинамики, эффективность которых в снижении заболеваемости и смертности все еще остается предметом дискуссии [3].

В настоящее время выживаемость пациентов в течение первого года после ТП составляет более 90% [12–14].

Бесспорно, оптимизация анестезиологического мониторинга при ТП имеет огромное значение для улучшения исходов данной операции.

Патофизиология. У пациентов с циррозом печени (ЦП) гипердинамический тип кровообращения. Снижение тонуса венозных и артериальных сосудов ведет к снижению преднагрузки, в результате компенсаторных реакций повышается сердечный выброс (СВ). Этот факт часто скрывает недостаточность

Гипотензия и вариабельность артериального давления, возникающие в периоперационном периоде, влекут за собой повышение смертности в течение 30 дней после операции, дисфункцию трансплантата, острую почечную недостаточность. Расширенный анестезиологический гемодинамический мониторинг позволяет в режиме реального времени диагностировать проблему и решить ее с помощью целенаправленной терапии

функции левого желудочка (ЛЖ), которая характеризуется снижением сократительной способности. Также у пациентов с ЦП нарушается хронотропная реакция на стресс, уменьшается фаза диастолического расслабления желудочков и происходит удлинение интервала QT. Хирургические манипуляции могут вызвать еще большее снижение венозного возврата и преднагрузки, которые усугубляются вазоконстрикторной реакцией, вазодилатацией венозного русла и коагулопатией [16–18].

Ортотопическая трансплантация печени включает в себя 3 основных этапа: доступ и гепатэктомия, беспеченочный период, реперфузию [19].

На первом этапе хирург мобилизует печень реципиента, пересекает кровоснабжение печени нижней полой веной, а также артериальный и портальный кровотоки. Кровопотеря, гиповолемия и ретракция нижней полой вены значительно снижают венозный возврат. В агепатической стадии (второй этап) при полном пережатии воротной и нижней полой вен СВ может снизиться до 50%. Это снижение может быть минимизировано частичным пережатием нижней полой вены, формированием временного портокавального шунта [20]. В этой связи уменьшение преднагрузки является основной гемодинамической особенностью этой фазы.

Третий этап начинается с реперфузии и продолжается до конца оперативного вмешательства. В этой фазе возможно развитие постреперфузионного синдрома. Он характеризуется поступлением в системный кровоток холодной жидкости из трансплантата в нижнюю полую вену и правое предсердие. Эта жидкость богата провоспалительными и сосудорасширяющими медиаторами и калием, которые, достигая большого круга кровообращения, вызывают еще большее снижение тонуса сосудов и усугубляют перегрузку правого желудочка (ПЖ) [21–23].

Своевременная диагностика данных интраоперационных проблем возможна благодаря расширенному мониторингу гемодинамики при трансплантации печени.

Методы гемодинамического мониторинга.

Артериальный катетер: лучевой или бедренный доступ? В этом вопросе мнения исследователей расходятся. Считается, что предпочтительнее бедренный доступ, поскольку он находится ближе к аорте и измеримый показатель наиболее соответствует центральному артериальному давлению (ЦАД). Несоответствие между ЦАД и средним артериальным давлением (САД), измеренным через лучевую артерию (ЛА), было только в случае терапии высокими дозами вазопрессорных препаратов [24].

Имеются данные, что САД, измеренное в бедренной артерии, — более точный показатель по сравнению с данными при его измерении в ЛА [25]. По другим источникам, разницы между САД, измеренным в ЛА, и САД, измеренным в бедренной артерии, не обнаружили или обнаружили только расхождения систолического АД во время реперфузии и только в случаях применения высоких доз вазопрессоров [26].

Пациенты с ЦП, как правило, страдают нарушениями гемостаза, при которых постановка артериальной магистрали может закончиться кровотечением и развитием гематом. Артериальный катетер, установленный в ЛА, считается не менее информативным, но более безопасным в плане осложнений, нежели артериальный катетер, установленный в бедренную артерию.

Катетер Свана-Ганца. Он позволяет оценить изменения СВ, центрального венозного давления (ЦВД), давления в легочной артерии (ДЛА), давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и насыщение смешанной венозной крови кислородом ($ScVO_2$). Согласно классическому закону Франка–Старлинга, который связывает длину миокардиальных волокон с силой, развиваемой желудочком для выброса крови, конечно-диастолический объем, определяющий растяжение, пропорционален конечно-диастолическому давлению в правом и левом желудочках. Это давление можно оценить по ЦВД для ПЖ и по ДЗЛК для ЛЖ [27].

Своевременная диагностика данных интраоперационных проблем возможна благодаря расширенному мониторингу гемодинамики при трансплантации печени

К сожалению, как ЦВД, так и ДЗЛК продемонстрировали небольшую прогностическую ценность в управлении гемодинамикой у пациентов при ТП [28]. Причина, по которой катетер Свана–Ганца по-прежнему используется при ТП, — контроль ДЛА, ДЗЛК, а также измерение СВ методом термодилуции. Среднее ДЛА выше 50 мм рт. ст. считается противопоказанием к операции из-за высокой смертности (>70%). Лечение повышенного ДЛА во время ТП при легкой или умеренной легочной гипертензии включает использование вено-венозного шунтирования во время беспеченочной фазы, ингибиторов фосфодиэстеразы-5, антагонистов эндотелиновых рецепторов и простаглинных и требует постоянного мониторинга ДЗЛК [29–31].

Система миниинвазивного мониторинга Flotrac/Vigileo. Интерес анестезиологов-реаниматологов к менее инвазивным методам мониторинга гемодинамики при ТП привел к появлению множества технологий, одной из которых стало применение Flotrac/Vigileo — устройства, которое позволяет измерять ударный объем (SV) и объем циркулирующей крови (ОЦК) на основе анализа пульсовой волны, фиксируемой с периферических артерий (лучевой или бедренной) в зависимости от каждого удара. По этим показателям можно судить о степени гидратации организма пациента и реакции ССС на инфузионную терапию [32].

Нет разницы в измерениях вариации показателей гемодинамики, полученных либо с лучевого, либо с бедренного катетера. Но, к сожалению, результаты исследований не доказали диагностической пользы при ТП, особенно у пациентов с терминальной степенью тяжести ЦП (Child-Pugh C), а также у пациентов с гипердинамическим типом кровообращения (СВ >8 л/мин). Flotrac/Vigileo не может заменить исследование параметров гемодинамики с помощью катетера Свана–Ганца [33].

Чреспищеводная эхокардиография. По данным ряда авторов, чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) во время ТП в 72,9% случаев помогает быстро дифференцировать этиологию нарушения гемодинамики и определить тактику лечения [34].

Преимущества ЧПЭхоКГ во время ТП позволяют:

- выявить причины гемодинамической нестабильности: гиповолемию, дисфункцию ПЖ, дисфункцию ЛЖ, внутрисердечный тромбоз, эмболию или тромбоз легочной артерии [35];
- выявить наличие обструкции печеночной вены трансплантата или нижней полой вены во время внепеченочной фазы [36];
- контролировать эффективность фармакотерапии при лечении рефрактерной интраоперационной гипотензии [37].

У ЧПЭхоКГ есть и ограничения:

- отсутствие специального обучения у анестезиологов;
- недостаточное количество времени для анализа получаемых данных со всех источников мониторинга и принятия решений в отношении дальнейшей терапии в условиях острой гемодинамической нестабильности;
- субъективность метода;
- ЧПЭхоКГ не может заменить катетер Свана–Ганца (у пациентов, которым необходимы прямые и точные измерения давления в легочной артерии) и устранить его хорошо описанные осложнения [38].

У пациентов с ЦП высок риск развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), поэтому соотношение риск/польза применения ЧПЭхоКГ делает его неоправданным, а значит, рутинное использование этого метода остается под вопросом [39].

Исходя из вышесказанного, ЧПЭхоКГ следует рассматривать как дополнение к другим средствам мониторинга гемодинамики и использовать ее в ситуациях, когда дополнительная информация облегчит диагностику и/или изменит тактику: пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Не следует применять ЧПЭхоКГ у пациентов с высоким риском развития кровотечения из ВРВП. Метод следует применять только обученному медицинскому персоналу.

Система инвазивного мониторинга PiCCO.

PiCCO — метод инвазивного мониторинга, объединяющий широкий спектр гемодинамических данных посредством измерения транскардиопульмональной термодилуции и анализа контура пульса. Он считается менее инвазивным методом мониторинга СВ, чем катетер Свана–Ганца. Необходимость катетеризации центральной вены и артерии делает его показатели более информативными, чем у минимально- или неинвазивных устройств [40, 41].

С помощью PiCCO можно измерить: CO — СВ; PiCCO — пульсовый индекс непрерывного СВ; EVLW — внесосудистую воду в легких; GEDV — глобальный конечно-диастолический объем; ITBV — внутригрудной объем крови; CFI — сердечный индекс (СИ);

У пациентов с циррозом печени высок риск развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, поэтому соотношение риск/польза применения ЧПЭхоКГ делает его неоправданным, а значит, рутинное использование этого метода остается под вопросом. ЧПЭхоКГ следует рассматривать как дополнение к другим средствам мониторинга гемодинамики и использовать ее в ситуациях, когда дополнительная информация облегчит диагностику и/или изменит тактику

VPVI — индекс проницаемости легочных капилляров; LVCI — индекс сократимости ЛЖ; GEF — глобальную фракцию выброса [42].

Непрерывный анализ вышеописанных параметров показал лучшую корреляцию с работой сердца по сравнению с другими устройствами у пациентов в критическом состоянии. Также PiCCO точнее отражает наполнение ЛЖ у пациентов, перенесших ТП [43]. У пациента с подозрением на гиповолемию будет наблюдаться повышенный уровень СВ в ответ на введение жидкости, что позволяет клиницисту модифицировать инфузионную терапию и избежать гипо- или гипергидратации. Данный аспект очень важен при ТП в условиях продолжающегося кровотечения [44–46].

Хотя ценность практического применения PiCCO достаточно высока, данный метод требует дополнительного центрального венозного доступа и катетеризации бедренной артерии.

Ни один из доступных гемодинамических мониторов или диагностических устройств сам по себе не улучшает исходы. Информация, полученная из различных источников, должна быть интерпретирована с последующим выходом в соответствующие клинические действия. Бесспорно, инвазивный гемодинамический мониторинг незаменим при ТП. Но решение вопроса о дополнительном мониторинге, о конкретных параметрах, необходимых для контроля, должно быть индивидуальным для каждого пациента

Опыт НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

С 2000 года и по настоящее время в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнено 950 операций ТП. За данный период анестезиологический мониторинг при ТП претерпевал изменения, с опытом приходило понимание необходимости рутинного использования того или иного параметра мониторинга.

С 2000 по 2010 год в дополнение к стандартному мониторингу гемодинамики непрямого артериального давления (НАД), ЭКГ, ЧСС в 168 случаях рутинно устанавливали катетер Свана–Ганца и контролировали параметры ЦВД, ДЛА в непрерывном режиме. Сердечный выброс измеряли термодилуционным методом, а также определяли показатели ДЗЛК, СИ и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

С конца 2010 года по 2016 год в 246 случаях расширенный мониторинг осуществлялся с использованием монитора Vigileo (Edwards Lifesciences). Стандартные параметры дополнялись непрерывным измерением СВ, СИ, SV, показателя отношения вариабельности ударного объема к ударному объему (SVV/SV) и насыщения кислородом центральной венозной крови (ScVO₂).

С 2017 года по настоящее время дополнительный инвазивный мониторинг гемодинамики у пациентов с MELD <30 ограничивается прямым измерением показателей ЦВД и АД.

Постоянное измерение СВ и SvO₂ смешанной венозной крови (монитор Vigileo) мы используем при ТП пациенту с фульминантным течением печеночной недостаточности, при MELD >30, гепатопульмональном синдроме, а также при анамнезе перенесенного инфаркта.

Следует подчеркнуть, что декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем являются противопоказанием для выполнения ТП.

Основная проблема инвазивного мониторинга с помощью катетера Свана–Ганца — обязательное формирование дополнительного сосудистого доступа (помимо базового для проведения инфузии). Для катетеризации легочной артерии мы пунктировали правую внутреннюю яремную вену. При этом монитор Vigileo представляет собой систему мониторинга СВ по показателям АД (технология APCO) и предполагает возможность катетеризации ЛА, без необходимости дополнительного центрального венозного доступа. В настоящее время для измерения ЦВД мы с успехом используем один из портов трехпросветного высокопоточного катетера, установленного либо в подключичную, либо во внутреннюю яремную вену, что также позволяет избежать формирования еще одного центрального венозного доступа, особенно в ситуациях с пациентами, имеющими выраженные исходные гипокоагуляционные расстройства.

За последние 15 лет показатели выживаемости пациентов после ТП значительно улучшились, и это позволяет с полной уверенностью утверждать, что оптимизация дополнительного мониторинга гемодинамики играет значимую роль в успехе этих оперативных вмешательств. Индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом тяжести его исходного состояния и наличия сопутствующей патологии дает возможность перед операцией четко определить необходимость использования методов дополнительного мониторинга (катетер Свана–Ганца, монитор Vigileo) или рутинного применения инвазивного мониторинга ЦВД и АД.

Заключение. Ни один из доступных гемодинамических мониторов или диагностических устройств (включая ЧПЭхоКГ) сам по себе не улучшает исходы. Информация, полученная из различных источников, должна быть интерпретирована с последующим выводом в соответствующие клинические действия. Бесспорно, инвазивный гемодинамический мониторинг незаменим при ТП. Но решение вопроса о дополнительном мониторинге, о конкретных параметрах, необходимых для контроля, должно быть индивидуальным для каждого пациента.

Если предполагается длительное оперативное вмешательство у больного с грубыми нарушениями в системе гемостаза, следует устанавливать артериальный катетер в ЛА. Он позволяет избежать геморрагических осложнений в пери- и раннем послеоперационном периоде при условии адекватного мониторинга.

Если у пациента имеется легочная гипертензия легкой или средней степени, скорее всего потребуются контроль параметров с помощью катетера Свана–Ганца — для оценки возможного развития острой легочной гипертензии.

При наличии кардиальной патологии к дополнительному мониторингу имеет смысл добавить ЧПЭхоКГ. Однако ее не следует применять у пациентов с высоким риском развития кровотечения из ВРВП.

Литература / References

- Mizota T, Hamada M, Matsukawa S, Seo H, Tanaka T, Segawa H. Relationship Between Intraoperative Hypotension and Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(2):582–589. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.12.002>
- Давыдов Д.В., Унту Ф.И., Руденко М.И. Мониторинг центральной и периферической гемодинамики при эндопротезировании тазобедренных суставов в условиях различных методов анестезии. Высотехнологичная специализированная медицинская помощь: Тез. докл. науч.-практ. конф. Москва: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2006. С. 276–277. [Davydov DV, Untu FI, Rudenko MI. Monitoring central'noj i perifericheskoj gemodinamiki pri endoprotezirovaniitazobedrennyh sustavov v usloviyah razlichnyh metodov anestezii. Vysokotekhnologichnaya specializirovannaya medicinskaya pomoshch': Abstracts of the Scientific and Practical Conference. Moscow: N.N. Burdenko GGVG; 2006. P. 276–277. (In Russ.)].
- Della Rocca G, Chiarandini P. Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation. *Int Anesthesiol Clin.* 2017; 55(2):121–134. <https://doi.org/10.1097/AIA.000000000000144>
- Starzl TE, Kaupp HA Jr, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet.* 1960; 111:733–43. PMID: 18979655
- Kaupp HA Jr, Starzl TE. The use of an external bypass during experimental total hepatectomy. *Surgery.* 1960; 48:330–1. PMID: 14404925
- Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117:659–76. PMID: 14100514
- Starzl T, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968; 168(3):392–415. <https://doi.org/10.1097/0000658-196809000-00009>
- Starzl TE, Putnam CW. *Experience in hepatic transplantation.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1969. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-72-2-295>
- Farman JV. Anaesthesia in the presence of liver disease and for hepatic transplantation. *Br J Anaesth.* 1972; 44(9):946–952. <https://doi.org/10.1093/bja/44.9.946>
- Waterman PM. Anaesthesia for liver transplantation — a model for the anaesthetic management of end-stage hepatic failure. *Can Anaesth Soc J.* 1983; 30(3Pt2):S34–38. <https://doi.org/10.1007/BF03009976>
- Shiao J, Haosheng B, Zicheng M, Chongrong G. Anaesthesia in orthotopic liver transplantation. Report of 8 cases. *Anaesthetist.* 1981; 30(9):447–51. PMID: 7025697
- Pruinelli L, Monsen KA, Gross CR, Radosevich DM, Simon GJ, Westra BL. Predictors of Liver Transplant Patient Survival. *Prog Transplant.* 2017; 27(1):98–106. <https://doi.org/10.1177/1526924816680099>
- Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Галанкина И.Е., Зимина Л.Н., Гуляев В.А., Донова Л.В. и др. Трансплантация печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(4):76–83. [Olisov OD, Novruzbekov MS, Galankina IE, Zimina LN, Gulyaev VA, Donova LV, et al. Liver Transplantation in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(4):76–83 (In Russ.)]. <https://doi.org/22416/1382-4376-2018-28-4-76-83>
- Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant.* 2006; 6(4):791–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01243.x>
- Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(41):11502–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11502>

16. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(9):45. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00783-1>
17. Elleuch N, Mrabet S, Ben Slama A, Jaziri H, Hammami A, Brahim A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *Tunis Med.* 2020; 98(3):206–210. PMID: 32395813
18. Szewc UZ, Tronina O, Wyzgal J. Assessment of Hemodynamic Parameters in Recipients of a Liver Transplant. *Transplant Proc.* 2020; 52(8):2459–2462. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.03.037>
19. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(47):5312–5321. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5312>
20. Chen M, Ju W, Lin X, Chen Y, Zhao Q, Guo Z, et al. An Alternative Surgical Technique of Native Hepatectomy in Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2021; 26:e929259. <https://doi.org/10.12659/AOT.929259>
21. Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvahio VN. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res.* 2019; 52(2):e7809. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187809>
22. Wray CL. Liver Transplantation in Patients with Cardiac Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 22(2):111–121. <https://doi.org/10.1177/1089253217736050>
23. Bezinover D, Mukhtar A, Wagener G, Wray C, Blasi A, Kronish K, et al. Hemodynamic Instability During Liver Transplantation in Patients with End-stage Liver Disease: A Consensus Document from ILTS, LICAGE, and SATA. *Transplantation.* 2021; 105(10):2184–2200. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003642>
24. Stern DH, Gerson JI, Allen FB, Parker FB. Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiology.* 1985; 62(5):557–61. <https://doi.org/10.1097/00000542-198505000-00002>
25. Катин М.Л., Дзядзько А.М., Гурова М.Ю., Руммо О.О. Мониторинг артериального давления при трансплантации печени: способ измерения имеет значение. *Трансплантология.* 2019; 11(2):116–127. [Katin ML, Dzyadz'ko AM, Gurova MYu, Rummo OO. Blood pressure monitoring during liver transplantation: the method of measurement does matter. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11(2):116–127 (In Russ)]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-2-116-127>
26. Arnal D, Garutti I, Perez-Peña J, Olmedilla L, Tzenkov IG. Radial to femoral arterial blood pressure differences during liver transplantation. *Anaesthesia.* 2005; 60(8):766–771. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04257.x>
27. Brezeanu LN, Brezeanu RC, Diculescu M, Droc G. Anaesthesia for Liver Transplantation: An Update. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2020; 6(2):91–100. <https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0011>
28. Isidoro Duarte T, Amaral M, Pires C, Casimiro J, Germano N. Hemodynamic monitoring for liver transplantation: Agreement between invasive and non-invasive devices? *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021 Aug; 19:S0210-5691(21)00171-6. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.06.005>
29. Villa AM, Pagano M, Fallabrino G, Piccioni F, Manzi RC, Codazzi D, et al. Comparison Between Swan-Ganz Catheter and Minimally Invasive Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation: Report of a Monocentric Case Series. *Transplant Proc.* 2019; 51(9):2943–2947. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.094>
30. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3(5):494–500. <https://doi.org/10.1002/lt.500030503>
31. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004; 10(2):174–182. <https://doi.org/10.1002/lt.20016>
32. De Backer D, Marx G, Tan A, Junker C, Van Nuffelen M, Hüter L, et al. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37(2):233–240. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2098-8>
33. Lee M, Weinberg L, Pearce B, Scurrah N, Story DA, Pillai P, et al. Agreement in hemodynamic monitoring during orthotopic liver transplantation: a comparison of FloTrac/Vigileo at two monitoring sites with pulmonary artery catheter thermodilution. *J Clin Monit Comput.* 2017; 31(2):343–351. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9840-x>
34. Staudt GE, Shelton K. Development of a Rescue Echocardiography Protocol for Noncardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2019; 129(2):e37–e40. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003569>
35. Vanneman MW, Dalia AA, Crowley JC, Luchette KR, Chitilian HV, Shelton KT. A Focused Transesophageal Echocardiography Protocol for Intraoperative Management During Orthotopic Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(7):1824–1832. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.01.028>
36. Braun HJ, Pulcrano ME, Weber DJ, Padilla BE, Ascher NL. The utility of ECMO after liver transplantation: Experience at a high-volume transplant center and review of the literature. *Transplantation.* 2019; 103(8):1568–1573. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002716>
37. Gold AK, Patel PA, Lane-Fall M, Gutsche JT, Lauter D, Zhou E, et al. Cardiovascular collapse during liver transplantation—echocardiographic-guided hemodynamic rescue and perioperative management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(5):2409–2416. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.01.050>
38. Cywinski JB, Maheshwari K. Con: Transesophageal Echocardiography Is Not Recommended as a Routine Monitor for Patients Undergoing Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):2287–2289. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.11.037>
39. Elsayed H, Page R, Agarwal S, Chalmers J. Oesophageal perforation complicating intraoperative transoesophageal echocardiography: Suspicion can save lives. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11(3):380–2. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.233338>
40. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40(3):393–409. <https://doi.org/10.1177/0310057X1204000304>

41. Oren-Grinberg A. The PiCCO Monitor. *Int Anesthesiol Clin.* 2010; 48(1):57–85. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181c3dc11>
42. Martín Vivas A, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M, Silva Obregón JA, Gómez Rosado S, Blanco García JJ. Monitorización hemodinámica: sistema PiCCO [Hemodynamic monitoring: PiCCO system]. *Enferm Intensiva.* 2008; 19(3):132–140. [https://doi.org/10.1016/s1130-2399\(08\)72755-x](https://doi.org/10.1016/s1130-2399(08)72755-x)
43. Costa MG, Chiarandini P, Della Rocca G. Hemodynamics during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39(6):1871–1873. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.05.002>
44. Wyler Von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care.* 2010; 14(3):R111. <https://doi.org/10.1186/cc9060>
45. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Pietropaoli P. Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19(12):868–75. <https://doi.org/10.1017/s0265021502001394>
46. Costa MG, Girardi L, Pompei L, Chiarandini P, De Flaviis A, Lugano M, et al. Perioperative intra- and extravascular volume in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43(4):1098–102. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.022>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Журавель Сергей Владимирович — д. м. н., руководитель научного отделения анестезиологии и реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Sergej V. Zhuravel** — MD, DSc, Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Resuscitation in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, **ZhuravelSV@sklif.mos.ru**, ORCID: 0000-0002-9992-9260

Кузнецова Наталья Константиновна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия / **Natal'ya K. Kuznecova** — MD, PhD, Leading Researcher, Department of Anesthesiology and Resuscitation in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Стацуря Виктория Эдуардовна — научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия / **Viktoriya E. Stacura** — Researcher, Department of Anesthesiology and Resuscitation in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Гаврилов Павел Викторович — младший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия / **Pavel V. Gavrilov** — Junior Researcher, Department of Anesthesiology and Resuscitation in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Гончарова Ирина Игоревна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия / **Irina I. Goncharova** — MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Anesthesiology and Resuscitation in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 22.02.2022.

Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии метаболического ацидоза у онкологических больных

Extracorporeal detoxification in intensive care of metabolic acidosis in cancer patients

УДК 616.152.112

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-44-47

Громова Е.Г.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме. Метаболический ацидоз является спутником и следствием ряда повреждающих факторов, относится к разряду критических патологических состояний, сопряжен с высокой летальностью и требует грамотной интенсивной терапии. У онкологических больных риск развития декомпенсированных расстройств гомеостаза значительно выше в сравнении с общей популяцией больных, что снижает возможности противоопухолевого лечения и ухудшает прогноз. Своевременное применение методов экстракорпоральной детоксикации позволяет избежать фатальных осложнений и продолжить противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: метаболический ацидоз, экстракорпоральная гемокоррекция, онкология.

Gromova E.G.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), Moscow, Russia

Abstract. Metabolic acidosis is a satellite and a consequence of a number of damaging factors; it belongs to the category of critical pathological conditions, associated with high mortality, and requires appropriate intensive therapy. In cancer patients, the risk of decompensated homeostasis disorders is significantly higher compared to the general population of patients, which reduces the possibility of antitumor treatment and worsens the prognosis. Timely application of extracorporeal detoxification allows to avoid fatal complications and continue antitumor treatment.

Keywords: metabolic acidosis, extracorporeal detoxification, cancer.



Введение. Прогрессирующая тканевая гипоксия различной этиологии активирует анаэробный гликолиз с нарушением процессов синтеза пировиноградной кислоты и расщепления молочной кислоты при участии пируватдегидрогеназы, с последующим образованием избытка молочной кислоты. Лактат-ацидоз относится к варианту метаболического ацидоза, характеризуется увеличением анионного промежутка и снижением рН крови $\leq 7,35$ с одновременным повышением концентрации сывороточного лактата более 5 ммоль/л. Молочная кислота — нормальный конечный продукт метаболизма глюкозы через анаэробный путь гликолиза. При адекватной оксигенации и питании клетки получают необходимую энергию от конечного продукта гликолиза — пирувата, конвертируемого в ацетил-коэнзим А пируватдегидрогеназой, при участии кофактора этой реакции — тиамин.

Ацетил-коэнзим А через митохондрии клеток включается в цикл трикарбоновых кислот. Повышенный расход энергии и катаболизм приводят к быстрому истощению гликогена как основного источника энергии. Снижение в условиях шока секреции и активности инсулина, выработка контринсулярных гормонов, инсулиноподобных факторов роста усугубляют нарушение метаболизма глюкозы, результируют в усиление липолиза и кетогенеза, накопление свободных жирных кислот и прогрессию ацидоза за счет неполного окисления в печени кетоновых тел [1].

Выделяют 2 принципиальных типа лактат-ацидоза: тип «А», обусловленный гипоксией и тканевой гипоперфузией, и тип «В», связанный с коморбидной патологией, травмами, наличием злокачественных новообразований, лекарственной и прочей токсичностью, а также с врожденными аномалиями митохондриальных процессов [2].

В онкологии развитие лактат-ацидоза, обусловленного собственно злокачественным новообразованием, впервые было описано в 1963 году [3]. Чаще оно ассоциировано с онкогематологическими заболеваниями, в первую очередь — с острыми лейкозами и лимфомами [4, 5], и известно как «эффект Варбурга» [6].

Эффект Варбурга — склонность злокачественных клеток к преимущественному производству энергии посредством немедленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях при участии кислорода, а очень активного гликолиза — с последующим образованием молочной кислоты, даже в условиях нормо- и гипероксии и тканевой нормоксигенации; процессы кислородозависимого окислительного пути вынужденно замедляются, в большой степени вследствие опережающего роста собственно опухоли в сравнении с неоангиогенезом и развитием кислородного и nutri-

тивного дефицита, что может приводить к 200-кратному повышению уровня гликолиза в клетках быстро растущей злокачественной опухоли в сравнении с клетками нормальных тканей. Описаны отдельные случаи тяжелого лактат-ацидоза у пациентов с солидными новообразованиями [7, 8], в том числе на фоне противоопухолевого лечения и дефицита тиамин [9].

У онкологических больных к сопутствующим или остро развившимся нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений в легких и внутрисосудистого транспорта кислорода добавляются:

- наличие злокачественного новообразования как такового;
- лекарственное противоопухолевое лечение, в том числе с включением метотрексата;
- гиперпродукция лактата вследствие дефицита тиамин и рибофлавин;
- снижение печеночного клиренса лактата;
- эмболизация микрососудистого русла злокачественными клетками;
- анемия, обусловленная лекарственным противоопухолевым лечением с гематологической токсичностью, угнетением костномозгового кроветворения при развитии сепсиса, нарушением продукции эндогенного эритропоэтина при развитии острой почечной недостаточности;
- склонность онкологических больных к септическим осложнениям с нарушением тканевой перфузии и преобладанием анаэробного типа метаболизма.

Все это усугубляет гипоксию и риск развития декомпенсированного лактат-ацидоза, характеризующегося летальностью свыше 50% в общей популяции и свыше 80% у онкологических больных [10].

Нарастающая лактацидемия и рост дефицита бикарбонатных буферов приводят к развитию брадикардии и снижению сердечного выброса и минутного объема, блокаде адренергических рецепторов в сердечно-сосудистой системе и параличу вазоконстрикторного эффекта катехоламинов, что осложняет проявление шока и способствует развитию декомпенсированной органной/полиорганной недостаточности. Свойственные больным реанимационного профиля нарушения тканевой и сосудистой проницаемости, усиливающиеся в условиях цитопении, сопровождаются проникновением избытка лактата через гематоэнцефалический барьер, с развитием нейротоксического повреждения.

Лактат-ацидоз издавна входит в число неренальных показаний для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [11, 12]. Независимо от типа лактат-ацидоза и модальности ЗПТ, ее применение наряду с консервативными методами лечения сопровождается достоверно более высокой выживаемостью, особенно при достижении высокого клиренса лактата

в первые 6 часов после начала интенсивной терапии [13]. Валидных исследований о применении методик ЗПТ в интенсивной терапии декомпенсированного лактат-ацидоза у пациентов с солидными опухолями в онкопедиатрии не проводилось, но есть единичные сообщения об успешной комбинированной интенсивной терапии [14].

Клинический случай. Пациент Т., 11 лет, находился на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с диагнозом: остеосаркома левой малоберцовой кости.

На 15-е сутки после первого курса полихимиотерапии (ПХТ) с включением цисплатина и доксорубина развилась лейкопения III степени (снижение уровня лейкоцитов до $<2 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения II степени (снижение уровня тромбоцитов до $<50 \times 10^9$ /л). После восстановления показателя крови выполнен 2-й курс ПХТ с применением цисплатина, доксорубина и высоких доз метотрексата. На 14-й день после 2-го курса развились гематологическая токсичность IV степени (снижение уровня лейкоцитов менее $<1 \times 10^9$ /л), выраженные электролитные нарушения: гипонатриемия — 127,1 ммоль/л, гипокалиемия — 2,77 ммоль/л, гипохлоремия — 93,1 ммоль/л, гипокальциемия — 1,67 ммоль/л, тромбогеморрагический синдром. На 45-е сутки от начала 2-го курса ПХТ диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Несмотря на интенсивную терапию состояние ребенка ухудшалось: сознание — глубокий сопор. Отмечены нарастающее тахипноэ до 30 в минуту и снижение сатурации SpO_2 до 81–83%. Больной переведен на искусственную вентиляцию легких в режиме pressure control: PEEP — 9 см вод. ст.; PC — 17 см вод. ст.; FiO_2 — 60%; SpO_2 — 97–100%; начата вазопрессорная поддержка норадреналином в дозе до 0,25 мкг/кг/мин. Центральное венозное давление на уровне 26–28 см вод. ст. Сохранялась панцитопения: уровень лейкоцитов — $1,6 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 27×10^9 /л, гемоглобина — 67 г/л. На фоне тромбоцитопении (63×10^9 /л) по назогастральному зонду отмечено поступление обильного геморрагического отделяемого. Живот вздут, при пальпации безболезненный, перистальтика сомнительная, самостоятельный стул отсутствует на протяжении 7 суток. Олигоанурия, анасарка. Отмечена нарастающая азотемия (креатинин — 162 ммоль/л, мочевины — 23 ммоль/л), декомпенсированный и резистентный к консервативной терапии лактат-ацидоз (лактат — 26 ммоль/л; BE — 20 ммоль/л; pH — 7,15). Уровень пресепсина в крови — 2330 пг/мл.

С учетом крайне тяжелого состояния больного, обусловленного сепсисом, лактат-ацидозом, анурией, несмотря на высокий риск геморрагических,

Валидных исследований о применении методик ЗПТ в интенсивной терапии декомпенсированного лактат-ацидоза у пациентов с солидными опухолями в онкопедиатрии не проводилось, но есть единичные сообщения об успешной комбинированной интенсивной терапии

тромботических и гемодинамических нарушений, решено применить ЗПТ по витальным показаниям. Начата гемодиализация через перфузионный катетер в правой бедренной вене на аппарате Multifiltrat с использованием KIT 8 (фильтр av 1000) и растворов субститута с содержанием калия 4 ммоль/л. Заместительную почечную терапию выполняли при скорости кровотока 260 мл/мин, скорости подачи диализата и субститута — по 2800 мл/ч; управляемая гипокоагуляция нефракционированным гепарином с учетом тромбоцитопении и мониторингом активированного частичного тромбопластинового времени составляла 50–100 ЕД/ч. Переносимость ЗПТ расценивалась как удовлетворительная. Продолжительность процедуры составила 21 час с суммарным объемом ультрафильтрации 5600 мл, завершена в связи с необходимостью введения фильтрующихся лекарственных средств, в том числе антибактериальных. К концу гемодиализации состояние больного продолжало оставаться крайне тяжелым, однако удалось снизить дозу норадреналина до 0,03 мкг/кг/мин; уровень лактата составил 6 ммоль/л, BE — 2,3 ммоль/л, pH — 7,5. В течение 1 недели пациенту проведено еще 4 процедуры гемодиализации с продолжительностью каждой от 4 до 6 ч. Гемодинамическая и субъективная переносимость экстракорпоральной детоксикации удовлетворительная. С 3-х суток отмечено прогрессивное восстановление выделительной функции почек. В связи со снижением уровня тромбоцитов до 21 тыс/мкл ЗПТ выполняли без управляемой гипокоагуляции. Параллельно проводили антибактериальную, инфузионно-трансфузионную терапию, парентеральное питание.

На фоне лечения в течение последующих 14 дней состояние пациента прогрессивно улучшалось: наблюдалась регрессия симптомов полиорганной недостаточности; восстановление сознания; стабилизация гемодинамических, респираторных и лабораторных показателей; перевод на самостоятельное дыхание; отказ от вазопрессорной поддержки; нормализация уровней прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка.

В дальнейшем пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции малоберцовой кости. Течение послеоперационного периода гладкое. Пациент выписан для последующего реабилитационного лечения.

С учетом развития у больного тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, анурией, декомпенсированным и резистентным к консервативной терапии лактат-ацидозом и выраженной гемодинамической нестабильностью по совокупности профилей эффективности и безопасности методом выбора ЗПТ являлась продленная гемодиализация.

Заключение. Широкий спектр осложнений, включая декомпенсированный лактат-ацидоз, в процессе агрессивной противоопухолевой терапии требует необходимых дальнейших исследований и разработки алгоритмов комбинированной интенсивной терапии онкологических больных с включением методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Литература / References

1. Черний В.И., Шлапак И.П., Георгиянц М.А., Тюменцева С.Г., Куглер С.Е., Прокопенко Б.Б. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. *Медицина неотложных состояний*. 2016; (6):153–166. [Cherniy VI, Shlapak IP, Georgiyants MA, Tyumentseva SG, Kugler SE, Prokopenko BB. Etiology, pathogenesis and intensive care of metabolic acidosis. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; (6):153–166. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82183>
2. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю. Лактат-ацидоз в практике врача анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(3):95–100. [Skvortsov VV, Skvortsova EM, Bangarov RYu. Lactic acidosis in the practice of a resuscitator. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17(3):95–100. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100>
3. Field M, Block JB, Rall DP. Lactic acidosis in acute leukemia. *Clin Res*. 1963; 11:193–7.
4. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2009; 2009:534561. <https://doi.org/10.1155/2009/534561>
5. Осипов Ю.С., Михайлов Е.С., Иванов В.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Четчин А.В. Лактатацидоз у онкогематологических больных: этиология, патогенез, возможные пути коррекции. *Вестник гематологии*. 2019; 15(1):6–15. [Osipov I, Mikhaylov E, Ivanov V, Salogub GN, Bessmeltsev SS, Chechetkin AV. Lactic acidosis in

- patients with hematological malignancies: etiology, pathogenesis and therapy. *Bulletin of Hematology*. 2019; 15(1):6–15. (In Russ.)].
6. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956; 123(3191):309–14. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
 7. Archer S, Bache-Wiig B. Lactic acidosis B associated with solid tumors. *Minn Med*. 1986; 69(9):511–4. PMID: 3020387
 8. de Groot R, Sprenger R, Imholz A, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med*. 2011; 69(3):120–3. PMID:21444939
 9. Cho YP, Kim K, Han MS, Jang HJ, Kim JS, Kim YH, et al. Severe lactic acidosis and thiamine deficiency during total parenteral nutrition – case report. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51(55):253–5. PMID: 15011878
 10. Held-Warmkessel J, Dell DD. Lactic acidosis in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2014; 18(5):592–4. <https://doi.org/10.1188/14.CJON.592-594>
 11. Schetz M. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl*. 1999; (72):S88–94. PMID: 10560814
 12. Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG. Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. *Kidney Int*. 2012; 82(1):9–18. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.243>
 13. Nguyen H, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(8):1637–42. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7>
 14. Сотников А.В., Громова Е.Г., Петина О.А. Успешное лечение декомпенсированного лактат-ацидоза у ребенка после высокодозной химиотерапии. *Врач*. 2018; 29(8):44–48. [Sotnikov A, Gromova E, Petina O. Successful treatment for decompensated lactic acidosis in a child after high-dose chemotherapy. *Vrach*. 2018; 29(8):44–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-11>

Сведения об авторе / Information about the author:

Громова Елена Георгиевна — д. м. н., анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия / **Elena G. Gromova** — MD, ScD, anaesthesiologist, expert in resuscitation, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), Moscow, Russia — e_gromova05@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4633-8301

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Рукопись поступила 01.06.2022

Трансфузионно-независимая талассемия: традиционное и новое лечение

Non transfusion dependent thalassaemia: conventional and novel therapy

УДК 616.155.194.125

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-48-59

Асадов Ч.Д.

*Национальный центр гематологии и трансфузиологии,
Баку, Азербайджан*

Резюме. В данном литературном обзоре предпринята попытка описания современных подходов к диагностике и лечению трансфузионно-независимой талассемии (ТНТ). Трансфузионно-независимая талассемия имеет широкий клинический спектр. Клинический полиморфизм заболевания обусловлен генетической гетерогенностью. За клинические проявления ТНТ ответственны три основных фактора: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом.

Нелеченная ТНТ является причиной возникновения различных осложнений, таких как спленомегалия, камни желчного пузыря, экстрамедуллярный эритропоэз, камни в почках, трофические язвы на нижних конечностях, тромбофилия, легочная гипертензия, эндокринные осложнения, перегрузка железом, остеопороз.

К традиционным методам лечения ТНТ относятся: спленэктомия, трансфузионная терапия, модуляция синтеза фетального гемоглобина (HbF) и трансплантация костного мозга.

Однако из-за ограничений и проблем, связанных с доступными традиционными методами, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения этого заболевания, такие как: ингибирование янус-киназы 2 (JAK2), модуляция гепсидина, ингибирование TMPRSS6, апотрансферрин, ингибирование HIF2 α , лиганды-ловушки рецептора активина-II, ингибиторы ферропортина (FPN).

Ключевые слова: трансфузионно-независимая талассемия, трансфузионная терапия, хелаторная терапия, модуляция фетального гемоглобина, трансплантация костного мозга, ингибирование JAK2, модуляция гепсидина, ингибирование TMPRSS6, апотрансферрин, ингибирование HIF2, лиганды-ловушки рецептора активина-II, ингибиторы ферропортина.



Asadov Ch.D.

*National Center of Hematology and Transfusiology,
Baku, Azerbaijan*

Abstract. This literature review attempts to describe modern approaches to the diagnosis and therapy of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). NTDT has a wide clinical spectrum. The clinical polymorphism of the disease is due to genetic heterogeneity. There are three major factors, which are responsible for the clinical manifestations of NTDT: ineffective erythropoiesis, chronic anemia, and iron overload.

Untreated NTDT is the cause of various complications: splenomegaly, gallstones, extramedullary erythropoiesis, kidney stones, lower limbs trophic ulcers, thrombophilia, pulmonary hypertension, endocrine complications, iron overload, bone abnormalities, osteoporosis.

Traditional therapy for NTDT include splenectomy, transfusion therapy, stimulation of fetal hemoglobin (HbF) synthesis, and bone marrow transplantation.

However, due to the limitations and challenges associated with available conventional therapies, novel methods are currently being developed. These include: JAK2 inhibition, hepcidin modulation, TMPRSS6 inhibition, apo-transferrin, HIF2 inhibition, Activin receptor-II trap ligands, ferroportin inhibitors.

Keywords: non transfusion dependent thalassaemia, genetic heterogeneity, clinical polymorphism, transfusion therapy, chelating therapy, modulation of fetal hemoglobin, bone marrow transplantation, gene therapy, novel therapy.

Введение. Бетта-талассемия (β -талассемия) — это наследственная анемия, вызванная мутациями гена HBB, кодирующего β -глобиновый пептид гемоглобина (Hb), что приводит к образованию аномальных эритроцитов с сокращением продолжительности их жизни [1]. У здоровых людей Hb состоит из α - и β -глобиновых цепей, которые вместе с железосодержащими группами гема образуют функциональные гетеротетрамеры $\alpha_2\beta_2$ в эритроцитах для эффективной доставки кислорода к тканям. Основной патофизиологический механизм при β -талассемии — снижение синтеза цепей β -глобина, вызывающее накопление неспаренных агрегатов α -глобина на мембранах эритроцитов. Осажденные агрегаты α -глобина содержат гем и железо, которые генерируют активные формы кислорода, что приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов, анемии и тканевой гипоксии. В результате у пациентов с талассемией сильно стимулируется эритропоэз, вследствие чего усиливается пролиферация и снижается дифференцировка эритроидных предшественников в костном мозге и экстрамедуллярных участках, таких как селезенка и печень, что определяется как неэффективный эритропоэз [2].

β -талассемии широко распространены в Средиземноморье, на Ближнем Востоке и Индийском субконтиненте. Однако в результате интенсивной миграции населения в настоящее время они все чаще встречаются и в других странах [3]. Талассемические синдромы классифицируются как трансфузионно-независимая талассемия (ТНТ) и трансфузионно-зависимая талассемия (ТЗТ) — в зависимости от их клинических особенностей и потребности в переливании крови.

Цель обзора. Описание этиологии, патогенеза, клинического течения ТНТ, оценка эффективности традиционных и новых методов лечения этого заболевания.

Материал и методы. Поиск литературы был выполнен с использованием базы данных PubMed. Глубина поиска составила 20 лет — с 2003 по 2022 год. Отбирались документы, соответствующие тематике обзора, также анализировались источники вторичного цитирования.

Использовались следующие виды документов согласно индексации PubMed: Classical Article; Clinical Study; Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Review.

Генетическая гетерогенность ТНТ. Клинический полиморфизм заболевания обусловлен генетической гетерогенностью. Большинство пациентов с ТНТ имеют гомозиготное или сложное гетерозиготное со-

стояние по β -талассемии, а это означает повреждение обеих β -глобиновых цепей. Более легкое течение ТНТ по сравнению с большой талассемией обусловлено тремя нижеуказанными механизмами:

- наследование легких β^+ мутаций;
- повышение HbF, сопровождающееся полиморфизмом Xmn-фермента на поверхности GA-активатора;
- одновременное наследование α - и β -талассемии.

Ниже представлены генотипы, приводящие к возникновению ТНТ [4].

Умеренное нарушение продукции β -глобиновых цепей:

- умеренная гомозиготная β^+ -талассемия;
- компаундная гетерозиготность тяжелой β^0 - или β^+ - и β^+ -умеренной талассемии;
- соотношение между β^0 - и «немой» формой талассемии;
- гомозиготность по «немой» β -талассемии.

Нарушение дисбаланса β -глобиновых цепей из-за сочетанного наследования α - и β -талассемий:

- гомозиготная или компаунд-гетерозиготная β^0 - или β^+ -талассемия с делеционными абберациями α -глобиновых генов;
- гомозиготная или компаунд-гетерозиготная β^0 - или β^+ -талассемия с недеletionными мутациями α -глобиновых генов;
- умеренная β^+ -талассемия с увеличенным накоплением синтеза γ -глобиновых цепей;
- гомозиготная или компаунд-гетерозиготная β^0 - или β^+ -талассемия с гетероцеллюлярной наследственной персистенцией фетального гемоглобина (НПФГ);
- гомозиготная или компаунд-гетерозиготная β^0 - или β^+ -талассемия со специфическим гаплотипом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДФ) β -глобина.

Таблица 1. Общепринятые критерии дифференциации трансфузионно-зависимой талассемии от трансфузионно-независимой талассемии [5]

Параметры	Характерные для	
	ТЗТ	ТНТ
Клинические параметры		
Возраст, в котором отмечается первое проявление болезни	Младше 2 лет	Старше 2 лет
Спленомегалия	Умеренная	От умеренной до выраженной
Зависимость от трансфузий	Зависимы	Не зависимы
Желтуха	–	+
Костные деформации	–	+
Гематологические параметры		
Hb, г/дл	<6–7	≥6–7
HbF, %	>50	10–50
HbA ₂ , %	<3,5	≥3,5
MCV	Нормальный	Уменьшен
Ядросодержащие эритроидные клетки	Нормальный	Увеличен
Генетические параметры		
Родители	Оба родителя гетерозиготы по β -талассемии	Один или оба родителя атипические носители β -талассемии
Виды мутации	Тяжелые	От скрытых до мягких
Ко-наследование	–	+
α -талассемии	–	+
$\delta\beta$ -талассемия	–	+
НПФГ G γ XMN1 полиморфизм	–	+
Примечание: Hb — гемоглобин; HbF — фетальный гемоглобин; MCV — средний объем эритроцита; НПФГ — наследственная персистенция фетального гемоглобина.		

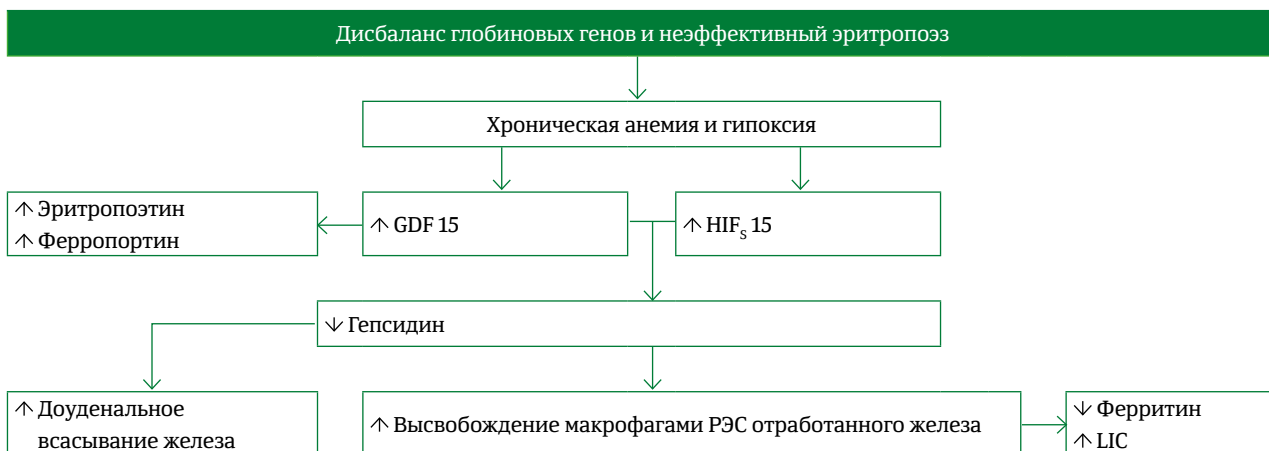


Рис. 1. Метаболизм железа у больных с трансфузионно-независимой талассемией [37]

Делеционные формы δβ-талассемии и НПФГ:

- гомозиготная (δβ)0- или (Aγδβ)0-талассемия;
- компаундная гетерозиготность β0- или β+- и (δβ)0- или (Aγδβ)0-талассемии;
- гомозиготность по Hb Lepore (в некоторых случаях);
- компаундная гетерозиготность по Hb Lepore и β0- или β+-талассемии (в некоторых случаях);
- компаундная гетерозиготность по (δβ)0-, Gγβ+- или Aγβ+ НПФГ и β0- или β+-талассемиям;
- компаундная гетерозиготность по (δβ)0-талассемии и (δβ)0 НПФГ.

Компаундная гетерозиготность по β- или δβ-талассемии и структурные варианты β-глобиновых цепей:

- Hb S, C, E/β или δβ-талассемия;
- носительство β-талассемии в сочетании дупликаций α-глобиновых генов;
- варианты β-глобиновых цепей с высокой нестабильностью.

При ТНТ, в отличие от ТЗТ, где перегрузка железом возникает в результате серийных трансфузий крови, основная причина перегрузки железом — патологически повышенное всасывание железа

Дифференциальный диагноз. Дифференциация ТЗТ и ТНТ особенно важна для разработки необходимых лечебных мероприятий. Основные отличия между ТЗТ и ТНТ представлены в таблице 1.

Патофизиология и осложнения ТНТ. Три важных фактора, ответственных за клинические проявления ТНТ: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом. Тяжесть заболевания в первую очередь зависит от основных молекулярных дефектов. Выраженный неэффективный эритропоэз приводит к гиперплазии костного мозга и экстрамедуллярному эритропоэзу, который впоследствии вызывает характерную деформацию черепа и лицевых костей, а также патологические переломы длинных костей [6]. Основная детерминанта развития анемии — неэффективный эритропоэз, тогда как вторичные детерминанты — периферический гемолиз зрелых эритроцитов и общее снижение синтеза Hb.

При ТНТ, в отличие от ТЗТ, где перегрузка железом возникает в результате серийных трансфузий крови, основная причина перегрузки железом — патологически повышенное всасывание железа [7, 8].

Как показано на рис. 1, всасывание и метаболизм железа стимулируются в условиях гипоксии в ответ на усиление эритропоэза.

Активация факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs), усиливает продукцию эритропоэтина (ЭПО) в почках и снижает синтез гепсидина в печени [9, 10, 11]. Всасывание железа регулируется гепсидином, который связывается с экспортером железа — ферропортином (FPN) и предотвращает выход железа. Следовательно, эти две молекулы контролируют всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, рециркуляцию железа в ретикулоэндотелиальную систему и запасы железа в печени. Пониженный уровень гепсидина также может

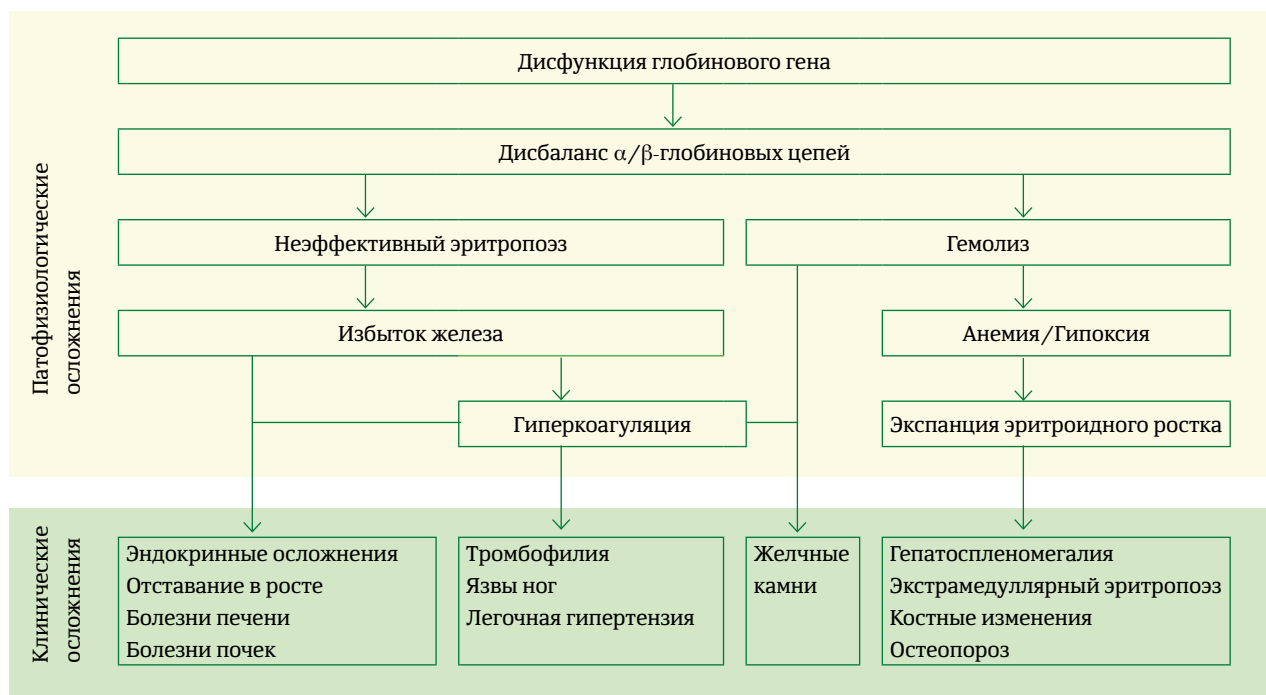


Рис. 2. Патогенетические механизмы и клинические осложнения трансфузионно-независимой талассемии [5]

быть вызван влиянием фактора дифференциации роста 15 (GDF15), что в конечном итоге приводит к усилению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и системной перегрузке железом [12].

Нелеченная ТНТ является причиной возникновения различных осложнений. Патогенетические механизмы развития клинических осложнений приведены на рис. 2.

Эндокринные осложнения. При ТНТ встречаются гипогонадизм, гипотиреоз (ГТ) и сахарный диабет (СД). В целом при ТНТ больные несколько отстают в половом развитии, однако они однозначно сохраняют фертильность. Иногда ГТ встречается в старшей возрастной группе [13, 14].

Экстрамедуллярный эритропоэз. Экстрамедуллярный эритропоэз при ТНТ является компенсаторным механизмом, направленным на подавление хронической анемии. Он приводит к формированию эритроидной ткани, повреждающей селезенку, печень, лимфатические узлы, грудную клетку и позвоночник [15]. Эти эритроидные тканевые массы могут быть обнаружены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Лечение проводится в соответствии с алгоритмом, включающим переливание крови, терапию гидроксимочевиной, ламинэктомию, лучевую терапию в зависимости от степени неврологического ухудшения [16].

Болезни печени. Поскольку при ТНТ большая часть накопления железа происходит в печени, пациенты подвергаются повышенному риску развития фиброза печени, цирроза и, в конечном итоге, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), в основном у нехелатированных пациентов [17]. Перегрузка железом связана с образованием токсичных свободных радикалов и повреждает гены-супрессоры опухолей и гены репарации ДНК. Кроме того, перегрузка железом ускоряет процесс цирроза печени за счет его профиброгенного действия [18].

Камни в желчном пузыре. Камни в желчном пузыре — одно из наиболее распространенных осложнений талассемии. Образование камней в основном связано с отложением железа с последующим гемолизом и неэффективным эритропоэзом, что часто приводит к холецистэктомии [7, 19].

Болезни почек. Предполагается, что перегрузка железом играет важную роль в тубулярной и гломерулярной дисфункции. Терминальная стадия заболевания почек — возможный конечный результат анемии и повреждения почек, опосредованный перегрузкой железом. В результате неэффективного эритропоэза и периферического гемолиза у больных ТНТ возникает склонность к образованию почечных камней, это в свою очередь может стать причиной гидронефроза и почечной недостаточности [20].

Трофические язвы на нижних конечностях.

В большинстве случаев язвы встречаются у взрослых пациентов с ТНТ. Патогенез язв нижних конечностей является результатом взаимодействия многих факторов, особенно хронической анемии и гиперкоагуляции. Язвы бывают очень болезненными и плохо поддаются терапии, однако проведение интенсивного гемотрансфузионного режима может облегчить состояние больных. Добавление к терапии препаратов цинка может способствовать заживлению язв. Может быть полезно назначение препаратов гидроксимочевины и ЭПО, а также их комбинации [21].

Тромбофилия. Состояние гиперкоагуляции при ТНТ связано с высокой частотой тромбоэмболических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен, тромбоз воротной вены, тромбоз легочной артерии, церебральный тромбоз, рецидивирующий артериальный тромбоз [22].

Легочная гипертензия. Результаты мультицентрового исследования показали 5-кратное увеличение заболеваемости легочной гипертензией при ТНТ по сравнению с ТЗТ [23]. Хотя этиология и механизм развития легочной гипертензии не ясны, сообщалось, что спленэктомизированные пациенты с выраженной анемией и тромбозом подвержены более высокому риску [24].

Перегрузка железом. У пациентов с ТЗТ и у больных с ТНТ встречаются осложнения, связанные с перегрузкой железом. Однако при ТНТ это не связано с гемотрансфузиями, а обусловлено повышением абсорбции железа в кишечнике. В результате перегрузка железом приводит к серьезным осложнениям, к числу которых относится сердечная недостаточность (СН) и эндокринные нарушения, такие как СД и гипогонадизм. Назначение хелатотерапии зависит от объема перегрузки железом, аккумуляции железа, а также от времени воздействия избытка железа [25].

Костные аномалии/остеопороз. Костные аномалии, в том числе деформации лицевых костей, выпячивание верхней челюсти, облитерация верхнечелюстных пазух и остеопороз, возникающие в результате усиленного неэффективного эритропоэза и последующего расширения костного мозга, сильнее выражены при ТНТ по сравнению с ТЗТ. Пациенты с ТНТ подвержены более высокому риску остеопороза при спленэктомии, перегрузке железом и низком уровне HbF [26]. Значительно ниже показатели остеопороза у пациентов, получающих железохелатирующую терапию или терапию гидроксимочевинной [15]. В последнем руководстве Международной Федерации Талассемии (ТИФ) рекомендуется, чтобы все пациенты в возрасте старше 10 лет проходили скрининг с ежегодной оценкой минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника,

шейки бедра и дистального отдела локтевой кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [16].

Лечение ТНТ. Методы лечения талассемии можно разделить на традиционные и новые [16, 27]. К традиционным методам относятся: спленэктомия, трансфузионная терапия, модуляция синтеза HbF и трансплантация костного мозга. Новые методы лечения талассемии можно разделить на 3 группы по направлению воздействия на различные элементы

Методы лечения талассемии можно разделить на традиционные и новые. К традиционным методам относятся: спленэктомия, трансфузионная терапия, модуляция синтеза HbF и трансплантация костного мозга. Новые методы лечения талассемии можно разделить на 3 группы по направлению воздействия на различные элементы патофизиологии заболевания: дисбаланс α/β -цепей; гемолиз и неэффективный эритропоэз; избыток железа



Рис. 3. Методы лечения талассемии.

Примечание: HbF — фетальный гемоглобин; JAK2 — янус-киназа 2; TMPRSS6 — трансмембранная протеаза серин 6; HIF2 α — гипоксия-индуцируемый фактор 2 α .

патофизиологии заболевания: дисбаланс α/β -цепей; гемолиз и неэффективный эритропоэз; избыток железа (рис. 3).

Традиционное лечение ТНТ. Спленэктомия. Спленэктомия на данный момент не является ведущим методом лечения. Показания к проведению спленэктомии: замедление роста, тромбоцитопения, повышение потребности в трансфузиях и симптоматическая спленомегалия [16].

Трансфузионная терапия. Хотя на данный момент трансфузионная терапия не является самым распространенным терапевтическим методом лечения, она оказывает положительное действие на больных ТНТ. Решение о проведении трансфузионной терапии должно быть основано на данных об уровне анемии, наличии таких симптомов как задержка роста и развития и степени их тяжести. При ТНТ степень перегрузки железом бывает различной, поэтому до начала трансфузионной терапии рекомендуется оценить метаболизм железа. Для предотвращения трансфузионной зависимости у больных ТНТ в отличие от больных ТЗТ,

у которых применяется регулярный гемотрансфузионный режим, для этой группы пациентов рекомендуется подобрать индивидуальный режим гемотрансфузий. Аллоиммунизация у больных промежуточной талассемией наблюдается несколько чаще, тем не менее, этот риск уменьшается при назначении трансфузионной терапии до 12-месячного возраста [28].

Показания к трансфузионной терапии при трансфузионно-независимой талассемии [29]:

- уровень гемоглобина менее 50 г/л;
- снижение уровня гемоглобина, сопровождающееся параллельно интенсивным ростом селезенки (более 3 см в год);
- отставание в росте;
- снижение переносимости физической нагрузки;
- нарушение вторичного полового созревания;
- выраженные костные изменения;
- беременность;
- инфекции;
- другие специфические осложнения (например: СН, легочная гипертензия, тромбозмобильная болезнь, язвы нижних конечностей, приапизм).

Хелаторная терапия. Перегрузка железом у больных ТНТ, в отличие от пациентов с ТЗТ, не создает проблем, особенно если нет необходимости в регулярных гемотрансфузиях. Исследования, которые были проведены с помощью МРТ, показали, что при ТНТ железо накапливается в основном в печени и не наблюдается

склонность к накоплению в сердце. На данный момент применяется 3 хелатора железа [27]:

- дефероксамин: подкожно, в дозе 40 мг/кг, в течение 8–12 ч с помощью специальных помп;
- деферипрон: внутрь, в дозе 75–100 мг/кг, в 3 приема, за 1 ч до еды;
- деферосирокс: внутрь, в дозе 10–30 мг/кг, 1 раз утром.

Все 3 препарата достаточно эффективны, и выбор препарата для каждого больного основан на уровне перегрузки железом, зависит от места скопления железа в организме, удобства введения, побочных действий и стоимости препарата.

Модуляция фетального гемоглобина. Известно, что высокий уровень HbF при ТНТ прогностически благоприятен. Повышение синтеза γ -цепей в HbF компенсирует снижение синтеза β -цепей, и этим уменьшается выраженность неэффективного эритропоэза.

Таким образом, повышение производства HbF приводит к уменьшению анемии и, соответственно, к улучшению самочувствия больных ТНТ. Для модуляции уровня HbF используется в основном два препарата: гидроксимочевина и рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО).

Гидроксимочевина показала себя многообещающей в улучшении уровня Hb и уменьшении связанных с заболеванием осложнений у пациентов с ТНТ [30]. Многие исследования, в том числе два мета-анализа с участием 709 пациентов и 344 пациентов с ТНТ, показали значительное снижение потребности в переливании крови после лечения гидроксимочевинной [31, 32]. Частота полного ответа, когда у больных отпадает нужда в переливаниях крови, в 2 исследованиях составила 42 и 53% соответственно, тогда как частота частичного ответа составила 79% в обоих исследованиях.

Исследований эффективности применения рЭПО при ТНТ крайне мало — всего 3, и они проводились на небольшом количестве больных — от 3 до 10, которые показали следующие результаты: в одном исследовании не отмечалось подъема уровня Hb ни у одного из пациентов, в двух других — подъем Hb у 67 и 80% пациентов соответственно [5].

Учитывая, что наибольший опыт применения рЭПО у больных промежуточной талассемией имеется именно у нас, было бы уместно представить более подробно результаты собственных исследований.

Нами было обследовано 58 больных промежуточной талассемией. Препарат назначался в дозе 10000 ЕД 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. В результате проведенных исследований было выявлено увеличение содержания Hb у всех больных, но в различной степени: у 39 (67,3%) — на более 20,0 г/л, у 16 (27,5%) — на 10–20 г/л, у 3 (5,2%) — на менее 10 г/л [5, 33].

Учитывая, что наибольший опыт применения рЭПО у больных промежуточной талассемией имеется именно у нас, было бы уместно представить более подробно результаты собственных исследований

Трансплантация костного мозга. Трансплантация костного мозга — подтвержденный метод радикального лечения β -талассемии, который используется во всем мире и дает хорошие результаты. Если проводить трансплантацию до 14-летнего возраста, общая выживаемость составляет 90–96%, а бессобытийная выживаемость — 83–93% [34]. Решение о целесообразности проведения трансплантации костного мозга связано с последующим качеством жизни и ее предполагаемой продолжительностью, что, в частности, касается больных с ТНТ, особенно при относительно легкой тяжести заболевания. Таким пациентам проведение трансплантации костного мозга не рекомендуется.

Применение традиционных методов лечения пациентов с ТНТ привело не только к увеличению продолжительности жизни, но и улучшило ее качество [35]. Однако из-за ограничений и проблем, связанных с доступными традиционными методами лечения, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения.

Новое лечение ТНТ. Помимо уже установленных методов терапии ТНТ, разрабатываются новые терапевтические подходы для лечения этого заболевания [36, 37].

Новые терапевтические методы включают: ингибирование янус-киназы 2 (JAK2), модуляцию гепсидина, ингибирование TMPRSS6, апотрансферрин, лиганды-ловушки активированного рецептора-II, ингибирование гипоксия-индуцируемого фактора 2 α (HIF2 α) и генную терапию. Механизм действия этих подходов разный (рис. 3).

Ингибирование JAK2. Янус-киназа 2 представляет собой клеточную сигнальную молекулу, которая регулирует эритропоэз в ответ на ЭПО. Эритропоэтин связывается со своим рецептором (ЭПО-Р) на поверхности эритроидных клеток, когда он попадает в кровотоки. Это взаимодействие индуцирует быстрое

фосфорилирование JAK2, которая впоследствии активирует несколько мишеней для эритропоэза в качестве преобразователя сигнала и активатора транскрипции 5 (STAT5). Сообщалось, что фосфорилированная активная экспрессия JAK2 повышена при β -талассемии [2, 38]. Активная экспрессия JAK2 вызывает усиление пролиферации и снижение дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, что приводит к массивному экстрамедуллярному эритропоэзу, гиперплазии и гепатоспленомегалии.

Таким образом, ингибирование экспрессии JAK2 является потенциальным подходом для предотвращения неэффективного эритропоэза [39, 40]. Применение ингибиторов JAK2 на мышинных моделях продемонстрировало обратное развитие спленомегалии и улучшение неэффективного эритропоэза. Многоцентровое исследование фазы 2а, оценивающее руксолитиниб (ингибитор JAK2) у пациентов с талассемией, показало уменьшение размера селезенки на 26,8%, улучшение трансфузии эритроцитов и небольшое улучшение предтрансфузионного Hb [41].

Модуляция гепсидина. Как известно, перегрузка железом у больных β -талассемией развивается из-за относительно низкого уровня гепсидина и повышенной дуоденальной абсорбции железа. Следовательно, повышение концентрации гепсидина может предотвратить чрезмерное всасывание железа. При применении агонистов гепсидина у мышей наблюдалось снижение уровня железа в печени и селезенке, повышение уровня Hb и снижение спленомегалии и экстрамедуллярного гематопоэза в печени [42]. К сожалению, попытки синтезировать достаточное количество гепсидина оказались чрезвычайно трудными. Альтернативный подход представлен производством длительно действующих молекул, называемых «минигепсидинами». Минигепсидины полезны для снижения перегрузки железом и спленомегалии, а также улучшают анемию за счет снижения неэффективного эритропоэза и увеличения продолжительности жизни эритроцитов [43].

Ингибирование Tmprss6. Трансмембранная протеаза серин 6 (Tmprss6) играет ингибирующую роль в экспрессии гепсидина [44]. У мышинных моделей с делецией или пониженной экспрессией Tmprss6 отмечались повышенная активность гепсидина, более низкие уровни ЭПО и повышение общего Hb [45]. Был идентифицирован высокоспецифичный и мощный антисмысловый олигонуклеотид (ACO), нацеленный на мышиную и человеческую мРНК Tmprss6. Понижение уровня Tmprss6 при лечении ACO приводило к снижению уровня сывороточного железа и насыщения трансферрина на животных моделях за счет дозозависимого усиления гепсидина. В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном

одноцентровом клиническом исследовании фазы I с участием здоровых добровольцев оценивали новый ACO, нацеленный на Tmprss6 [46]. Исследование показало, что он эффективно снижает уровень железа в плазме и обладает терапевтическим потенциалом для пациентов с β -талассемией. Эти результаты доказывают, что подавление Tmprss6 является потенциальной стратегией повышения экспрессии гепсидина и уменьшения перегрузки железом.

Апотрансферрин. Трансферрин — основной переносчик железа, поэтому он может уменьшить перегрузку железом, связываясь с его избыточным количеством. Модели мышинной β -талассемии, получавшие апотрансферрин, показали нормализацию концентрации железа в плазме, повышение Hb, снижение ретикулоцитоза, снижение ЭПО, обратное развитие спленомегалии, улучшение экстрамедуллярного кроветворения и повышение экспрессии гепсидина [47]. Эти результаты позволяют предположить, что апотрансферрин полезен для предотвращения перегрузки железом, а также для улучшения неэффективного эритропоэза.

Ингибирование HIF2 α . Гипоксия-индуцируемый фактор 2 α играет регулируемую роль в отношении FPN, гепсидина и всасывания железа в двенадцатиперстной кишке, поэтому он является потенциальной стратегией контроля метаболизма железа у пациентов с талассемией. Исследования на мышах с талассемией и перегрузкой железом выявили низкое накопление железа в печени без усугубления анемии после нарушения передачи сигналов HIF2 α в кишечнике [48]. Сообщалось, что экспрессия переносчика двухвалентных металлов 1 (DMT1), апикальной редуктазы железа дуоденального цитохрома B (DcytB) и FPN увеличивается в двенадцатиперстной кишке мышей Hbbth3/+ в результате гипоксии и стабилизации и активности HIF2 α . Кроме того, у мышей Hbbth3/+ наблюдается улучшение уровня железа в тканях и анемия после генетической абляции кишечного HIF2 α [48]. Это наблюдение предполагает, что дуоденальный HIF2 α может быть новым терапевтическим подходом при β -талассемии для улучшения анемии и перегрузки железом.

Лиганды-ловушки рецептора активина-II. Один из потенциальных подходов к лечению β -талассемии — лиганды-ловушки ACE-011 и ACE-536 рецептора активина-II. Они улучшают продукцию эритроцитов и терминальную дифференцировку эритроцитов при β -талассемии у мышей [49]. Dussiot M. и соавт. сообщили, что RAP-011, ловушка лиганда рецептора активина-IIА (ActRIIA) улучшает неэффективный эритропоэз, нормализует анемию и ингибирует перегрузку железом в мышинной модели промежуточной β -талассемии. Ловушки-лиганды рецептора активина — первое одобренное фармакологическое средство лечения для ТНТ [50].

ТНТ присуща генетическая гетерогенность, которая проявляется широким генетическим полиморфизмом. В основе заболевания лежат сложные патогенетические механизмы, определяющие клиническую картину и приводящие к многочисленным осложнениям. Все это необходимо учитывать при разработке стратегии лечения ТНТ. В результате применения традиционных методов лечения ТНТ достигнуты большие успехи, увеличилась продолжительность и качество жизни больных, появилась возможность их радикального излечения. Однако из-за ограничений и проблем, связанных с доступными традиционными методами, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения

Ингибиторы FPN. Были изучены многочисленные терапевтические подходы, стимулирующие активность гепсидина, которые продемонстрировали многообещающие результаты [37, 43]. Аналогичный эффект может быть достигнут с помощью агентов, непосредственно ингибирующих активность FPN [37, 51]. Известно, что недавно описанный пероральный ингибитор FPN VIT-2763 блокирует отток железа, конкурирует с гепсидином за связывание с FPN и вызывает интернализацию и убиквитинирование FPN [52].

Заключение. Таким образом, ТНТ присуща генетическая гетерогенность, которая проявляется широким генетическим полиморфизмом. В основе заболевания лежат сложные патогенетические механизмы, определяющие клиническую картину и приводящие к многочисленным осложнениям. Все это необходимо учитывать при разработке стратегии лечения ТНТ. В результате применения традиционных методов лечения ТНТ достигнуты большие успехи, увеличилась продолжительность и качество жизни больных, появилась возможность их радикального излечения. Однако из-за ограничений и проблем, связанных с доступными традиционными методами, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения.

Литература / References

1. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood*. 2019; 133(1):51–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-815928>
2. Gupta R, Musallam KM, Taher AT, Rivella S. Ineffective Erythropoiesis: Anemia and Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32(2):213–221. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.009>
3. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391(10116):155–67. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31822-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31822-6)
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2011; 152:512–523. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x>
5. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. β -Thalassaemia Intermedia: A Comprehensive Overview and Novel Approaches. *Int J Hematol*. 2018; 108(1):5–21. <https://doi.org/10.1007/2Fs12185-018-2411-9>
6. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassaemia intermedia. *Eur Spine J*. 2010; 19(6):871–8. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1357-2>
7. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassaemia: a clinical perspective. *Blood Rev*. 2012; 26 Suppl 1:S16–9. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(12\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(12)70006-1)
8. Porter JB, Cappellini MD, Kattamis A, Viprakasit V, Musallam KM, Zhu Z, et al. Iron overload across the spectrum of non-transfusion-dependent thalassaemias: role of erythropoiesis, splenectomy and transfusions. *Br J Haematol*. 2017; 176(2):288–299. <https://doi.org/10.1111/bjh.14373>

9. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hcpidin regulation: ironing out the details. *J Clin Investig.* 2007; 117(7):1755–8. <https://doi.org/10.1172/jci32701>
10. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Investig.* 2007; 117(7):1926–32. <https://doi.org/10.1172/JCI31370>
11. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012; 26 Suppl 1(01):S12–5. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(12\)70005-X](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(12)70005-X)
12. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med.* 2007; 13(9):1096–101. <https://doi.org/10.1038/nm1629>
13. De Sanctis V, Soliman A, Elsefhy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(1):8–18. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107808>
14. Casale M, Baldini MI, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE) for the Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies. *J Clin Med.* 2022; 11(7):1826. <https://doi.org/10.3390/jcm11071826>
15. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010; 115(10):1886–92. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-243154>
16. Taher A, Musallam K, Cappellini MD, editors. *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*. 2nd ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2017.
17. Moukhadder HM, Halawi R, Cappellini MD, Taher AT. Hepatocellular carcinoma as an emerging morbidity in the thalassemia syndromes: A comprehensive review. *Cancer.* 2017; 123(5):751–758. <https://doi.org/10.1002/cncr.30462>
18. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2009; 286(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.001>
19. Khavari M, Hamidi A, Haghpanah S, Bagheri MH, Bardestani M, Hantoshzadeh R, et al. Frequency of Cholelithiasis in Patients With Beta-Thalassemia Intermedia With and Without Hydroxyurea. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(7):e18712. <https://doi.org/10.5812/ircmj.18712>
20. Mallat NS, Mallat SG, Musallam KM, Taher AT. Potential mechanisms for renal damage in beta-thalassemia. *J Nephrol.* 2013; 26(5):821–8. <https://doi.org/10.5301/jn.5000253>
21. Matta BN, Abbas O, Maakaron JE, Koussa S, Daderian RH, Taher AT. Leg ulcers in patients with β -thalassaemia intermedia: A single centre's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(9):1245–1250. <https://doi.org/10.1111/jdv.12211>
22. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2000; 111(2):467–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02376.x>
23. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassaemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation.* 2014; 129(3):338–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124>
24. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with β thalassaemia intermedia. *Eur J Intern Med.* 2011; 22(6):607–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.05.013>
25. Bou-Fakhredin R, Bazarbachi A, Chaya B, Sleiman J, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload and chelation therapy in non-transfusion dependent thalassemia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12):2778. <https://doi.org/10.3390/ijms18122778>
26. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassaemia. *Blood.* 2013; 121:2199–2212. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-408021>
27. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, editors. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. 4th ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2021.
28. Asadov CD. Immunologic abnormalities in β -thalassaemia. *J Blood Disord Transf.* 2014; 5(7):1000224. <https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000224>
29. Taher A, Hershko C, Cappellini MD. Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol.* 2009; 147:634–640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07848.x>
30. Yasara N, Premawardhena A, Mettananda S. A comprehensive review of hydroxyurea for β -haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1):114. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01757-w>
31. Lahoud OB, Willis V, Solomon WB. Phlebotomy and Hydroxyurea for Non-Transfusion Dependent Iron Overload in Beta-Thalassemia Intermedia. *Blood.* 2014; 124:4031–4031. <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.4031.4031>
32. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -thalassaemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10:116–25. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.02.002>
33. Asadov Ch, Alimirzoeva Z, Hasanova M, Mammadova T, Shirinova A. Clinical application of recombinant erythropoietin in beta-thalassaemia intermedia. *Georgian Med News.* 2016; (255):86–92. PMID: 27441542
34. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(4):536–41. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293>
35. Vichinsky E. Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(1):191–204. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1110128>

36. Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1):278–283. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.278>
37. Asadov Ch, Aliyeva G, Shirinova A, Alimirzoyrva Z. Rationale of ferroportin inhibition for β -thalassemia management. *Drugs of the Future*. 2022; 47(2):123–130. <https://doi.org/10.1358/dof.2022.47.2.3335977>
38. Melchiori L, Gardenghi S, Rivella S. β -Thalassemia: HJAKing ineffective erythropoiesis and iron overload. *Adv Hematol*. 2010; 2010:938640. <https://doi.org/10.1155/2010/938640>
39. Melchiori L, Guy E, Libani I, Schiró R, Ramos P, Breda L, et al. Potential use of Jak2 inhibitors to limit ineffective erythropoiesis and reverse splenomegaly in β -thalassemia. *Blood*. 2008; 112(11):1877–1877. <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.1877.1877>
40. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood*. 2008; 112(3):875–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-126938>
41. Taher AT, Karakas Z, Cassinero E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Maggio A, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood*. 2018; 131(2):263–265. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-790121>
42. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiori L, Breda L, Guy E, et al. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice. *J Clin Invest*. 2010; 120(12):4466–77. <https://doi.org/10.1172/JCI41717>
43. Casu C, Chessa R, Liu A, Gupta R, Drakesmith H, Fleming R, et al. Minihepcidins improve ineffective erythropoiesis and splenomegaly in a new mouse model of adult β -thalassemia major. *Haematologica*. 2020; 105(7):1835–1844. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212589>
44. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrews NC. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood*. 2010; 115(18):3817–26. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-224808>
45. Nai A, Pagani A, Mandelli G, Lidonnici MR, Silvestri L, Ferrari G, et al. Deletion of Tmprss6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood*. 2012; 119(21):5021–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-401885>
46. McCaleb M, Lickliter J, Dibble A, Schneider E, Aghajan M, Guo S, et al. Transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6) antisense oligonucleotide (IONIS-TMPRSS6-LRX) reduces plasma iron levels of healthy volunteers in a phase 1 clinical study. *Blood*. 2018; 132(Suppl_1):3634–3634. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115339>
47. Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, von Bonsdorff L, Breuer W, Hall CB, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in β -thalassemic mice. *Nat Med*. 2010; 16(2):177–82. <https://doi.org/10.1038/nm.2073>
48. Anderson ER, Taylor M, Xue X, Ramakrishnan SK, Martin A, Xie L, et al. Intestinal HIF2 α promotes tissue-iron accumulation in disorders of iron overload with anemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(50):E4922–30. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314197110>
49. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Nat Med*. 2014; 20(4):398–407. <https://doi.org/10.1038/nm.3468>
50. Brancaleoni V, Nava I, Delbini P, Duca L, Motta I. Activin receptor-ligand trap for the treatment of β -thalassemia: a serendipitous discovery. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020; 12(1):e2020075. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.075>
51. Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, Cappellini MD. Beta thalassemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation. *Drugs*. 2020; 80(11):1053–1063. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01341-9>
52. Porter J, Taher A, Viprakasit V, Kattamis A, Coates TD, Garbowski M, et al. Oral ferroportin inhibitor vamiport for improving iron homeostasis and erythropoiesis in β -thalassemia: current evidence and future clinical development. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14(7):633–644. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1935854>

Сведения об авторе / Information about the author:

Асадов Чингиз Дашдамир оглы — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник отделения гематологии Национального центра гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан / **Chingiz D. ogly Asadov** — MD, PhD, Associate Professor, Senior Research Fellow, Haematology Department of National Center of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan, asadovchingiz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1707-372X

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 16.05.2022

Дифференциальная диагностика эссенциальной артериальной гипертензии и нейроциркуляторной астении по гипертензивному типу

Differential diagnosis of essential arterial hypertension and neurocirculatory asthenia of the hypertensive type

УДК 616-079.4

DOI: 10.53652/2782-1730-2022-3-2-60-77

Дацко А.В.², Орлов Ф.А.^{1,2,3}, Петрова О.Н.², Еманова И.А.⁴

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² ФГКУ «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Балашихинская областная больница», Балашиха, Россия

Резюме. Нейроциркуляторная астения (НЦА) по гипертоническому типу — одна из трех основных форм НЦА. К данному типу относят вегетососудистые нарушения со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Прежде всего, для него характерно проявление в виде повышения систолического показателя артериального давления (АД). Для НЦА характерен синдром вегетативно-сосудистых расстройств с неадекватной реакцией АД на какие-либо раздражители.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром повышенного АД, не связанного с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические артериальные гипертензии).

При принятии экспертного решения необходимо использование способов неинвазивной оценки состояния ВНС: индекс Кердо, холодовая проба, глазосердечный рефлекс (Даньини—Ашнера), солярный рефлекс (Тома—Ру), таблицы Вейна—Соловьевой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нейроциркуляторная астения, вегетативная нервная система.



Datsko A.V.², Orlov F.A.^{1,2,3}, Petrova O.N.²,
Emanova I.A.⁴

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

² FGKU «Main center of military medical expertise» of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region Balashikha Regional Hospital, Balashikha, Russia

Abstract. Neurocirculatory asthenia (NCA) of the hypertensive type (synonyms: vegetative-vascular dystonia of the hypertensive type, neurocirculatory dystonia (NCD) or hypertensive type of vegetative-vascular dysfunction) is one of the three main forms of NCA. This type includes vegetovascular disorders of the sympathetic part of the autonomic nervous system (ANS). First of all, it is characterized by an increase in systolic blood pressure (BP). Vegetative-vascular disorders syndrome with an inadequate BP response of blood pressure to any stimuli is typical for NCA. Hypertension is a chronic disease, the main manifestation of which is the syndrome of high blood pressure, which is not associated with the presence of pathological processes in which the increase in blood pressure is due to known causes (symptomatic arterial hypertension). When making an expert decision, it is necessary to use methods of non-invasive evaluation of the ANS state: the Kerdo index, the cold test, the ocular reflex (Dagnini–Aschner), the solar reflex (Toma–Ru), and the Vane–Solovyova tables.

Keywords: arterial hypertension, neurocirculatory asthenia, autonomic nervous system.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из наиболее частых причин нетрудоспособности, увольнения и смертности трудоспособного населения нашей страны [23]. Частота выявления ССЗ достигает 16,8% у лиц от 18 до 45 лет. Проспективные зарубежные исследования демонстрируют устойчивую тенденцию к снижению среднего возраста пациентов с впервые выявленными ССЗ и к большому распространению этого недуга среди лиц молодой и средней возрастной категории [2, 4, 18, 22, 29].

Нейроциркуляторная астенция по гипертоническому типу (синонимы: вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, нейроциркуляторная дистония (НЦД), или гипертензивный тип вегетососудистой дисфункции) — одна из трех основных форм НЦА. По классификации В.И. Маколкина, предложенной в 1986 году, к данному типу относят вегетососудистые нарушения со стороны симпатической ветви вегетативной нервной системы (ВНС). Прежде всего, для него характерно проявление в виде повышения систолического показателя артериального давления (АД). Для НЦА характерен синдром вегетативно-сосудистых расстройств с неадекватной реакцией АД на какие-либо раздражители [5].

Гипертоническая болезнь, по определению Российской кардиологического общества 2010 года, — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром повышенного АД, не связанного с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические артериальные гипертензии) [17, 27].

При принятии экспертного решения необходимо исходить из того, что диагноз ГБ по сути клинико-anamnestический (не менее 6 мес. документально подтвержденного анамнеза).

Поставить диагноз НЦА по гипертоническому типу обычно не так просто. Для этого изучаются показатели суточного мониторинга АД, характеристики систолического и диастолического показателей АД в динамике, а также при физической нагрузке. Проводятся клинические и инструментальные исследования: УЗИ, обязательно ЭКГ, анализы крови, мочи. Нейроциркуляторную дистонию приходится часто дифференцировать с ГБ, преимущественно с ранними ее стадиями. Сложность диагностики определяется большим сходством симптомов НЦД и начальных стадий ГБ, а также тем, что при обоих состояниях обнаруживается преимущественно гипердинамический тип кровообращения. Вероятно, максимальное значение в дифференциальной диагностике НЦД и I стадии ГБ принадлежит анамnestическим данным и проспективному наблюдению. Наиболее важно указание на нестойкость повышения АД при НЦД

и преобладание такого повышения в клинической картине у больных ГБ [14, 15, 29].

По данным ряда исследований, уже при ГБ I стадии зачастую наблюдаются начальные проявления патологических изменений в сосудах, без признаков поражения «органов-мишеней» [17, 27], а при НЦА их нет. Дифференцировать НЦА и ГБ и установить верный диагноз позволяют характерные отличия в их течении и показателях организма. В отличие от ГБ при НЦА гипертензивного типа наблюдается транзиторная или лабильная артериальная гипертензия (АГ), отсутствуют повышение диастолического АД (ДАД), изменения сосудов глазного дна, протеинурия, клинико-инструментальные признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) сердца.

В отличие от НЦА гипертензивного типа для ГБ также характерно:

- прием седативных препаратов не влияет на уровень АД;
- артериальное давление повышается независимо от ситуации и времени суток, может подниматься и ночью, и сразу после пробуждения;
- давление редко стабилизируется без гипотензивных препаратов;
- повышается не только систолическое АД (САД), но и ДАД.

Материал и методы. Настоящая работа основана на результатах комплексного клинико-лабораторного, гормонального и инструментального обследования 41 мужчины в возрасте 18–26 лет, которые находились на стационарном обследовании и лечении в кардиологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в период 2020–2021 годов. Из них ГБ I стадии была диагностирована у 21 больного, НЦА по гипертензивному типу — у 20 человек.

При распределении материала мы придерживались классификации ГБ, принятой в Российской Федерации. Верификация диагноза и исключение симптоматического характера АГ проводились на основании двухэтапной системы обследования, разработанной и рекомендованной Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова кардиологического научного центра РАМН.

Дополнительных критериев включения пациентов в исследование не имелось. Вместе с тем лиц старше 45 лет, с клиническими признаками ишемической болезни сердца (ИБС), симптоматическими артериальными гипертензиями, другими сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) и внутренних органов в исследование не включали.

Программа обследования пациентов объединяла клинические показатели и лабораторно-инструментальные методы, что позволило в последующем создать базу данных для ЭВМ. Все полученные данные

Настоящая работа основана на результатах комплексного клинико-лабораторного, гормонального и инструментального обследования 41 мужчины в возрасте 18–26 лет, которые находились на стационарном обследовании и лечении в кардиологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в период 2020–2021 годов. Из них ГБ I стадии была диагностирована у 21 больного, НЦА по гипертензивному типу — у 20 человек

были сведены в формализованную историю болезни (ИБ), в которой качественные признаки представлены в количественных градациях, а количественные признаки приведены в их абсолютных значениях [6].

После проведения клинических, лабораторных и инструментальных обследований, основные показатели которых вошли в формализованную ИБ, для более детальной оценки вегетативного статуса нами были применены математические методы исследования состояния ВНС [9,10, 20, 28].

1. Расчет вегетативного индекса Кердо:

$$ВИ = (1 - АД_{диаст.} / ЧСС) \times 100,$$

где ВИ — вегетативный индекс; АД_{диаст.} — величина диастолического давления; ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 минуту.

Трактовка: при полном вегетативном равновесии (эйтония) в ССС ВИ=0. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния; если цифровое значение коэффициента получают со знаком «минус», то повышен парасимпатический тонус.

2. Расчет индекса Хильдебранта:

$$Q = ЧСС / ЧД,$$

где ЧСС — число сердечных сокращений в 1 минуту; ЧД — число дыханий в 1 минуту.

Трактовка: коэффициент 2,8–4,9 свидетельствует о нормальных межсистемных соотношениях. Отклонение от этих показателей — о наличии нарушений в деятельности отдельных висцеральных систем. Все отмеченные показатели можно исследовать не только в покое, но и при нагрузках с целью уточнения вопросов вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. В зависимости от выявленного значения вегетативный тонус оценивается как симпатический, парасимпатический, смешанный.

3. Холодовая проба.

Техника проведения пробы: в положении лежа измеряют АД и ЧСС. Затем обследуемый опускает кисть другой руки до запястья в воду, температура которой +4 °С, и держит 1 мин, при этом регистрируют АД и ЧСС сразу после погружения кисти в воду, через 0,5 и 1 мин после погружения, а затем, после того как рука вынута из воды, регистрируются АД и ЧСС до прихода к исходному уровню.

Оценка пробы: нормальная вегетативная реактивность — повышение систолического (верхнего) АД на 20 мм рт. ст., диастолического (нижнего) — на 10–20 мм рт. ст. через 0,5–1 мин. Максимум подъема АД — через 30 с после начала охлаждения. Возврат АД к исходному уровню — через 2–3 мин.

Патологические отклонения:

- сверхвозбудимость вазомоторов (гиперреактивность) — сильное повышение САД и ДАД, то есть выраженная симпатическая реакция (повышенная вегетативная реактивность);
- снижение возбудимости вазомоторов (гипореактивность) — незначительный подъем АД (подъем диастолического давления меньше 10 мм рт. ст.), слабая симпатическая реакция (сниженная вегетативная реактивность);
- снижение САД и ДАД — парасимпатическая реакция (или извращенная реакция).

4. Тепловая проба.

Погружение кисти руки в горячую воду (44 °С) на 2–3 мин.

В норме должно падать АД. При слабом падении определяется недостаточная реактивность парасимпатического отдела, при подъеме — излишне высокая реактивность симпатического.

5. Глазосердечный рефлекс (Даньини–Ашнера).

Техника проведения пробы: после 15-минутного лежания в покое считают ЧСС за 1 мин (исходный фон). Затем подушечками пальцев надавливают на оба глазных яблока до появления легкого болевого ощущения. Через 15–25 с регистрируют ЧСС в течение 20 с. В норме через несколько секунд от начала давления ЧСС замедляется в пересчете на 1 мин на 6–12 ударов.

Трактовка:

- нормальное замедление ЧСС — нормальная вегетативная реактивность;
- сильное замедление (парасимпатическая, вагальная реакция) — повышенная вегетативная реактивность;
- слабое замедление — пониженная вегетативная реактивность;
- отсутствие замедления — извращенная вегетативная реактивность (симпатическая реакция).

В связи с различной исходной ЧСС (больше или меньше 70–72 уд./мин) степень изменения ЧСС можно рассчитать по формуле Галю. Замедление пульса по формуле Галю равно:

$$X=100 \times \text{ЧССП} / \text{ЧССИ},$$

где ЧССП — частота сердечных сокращений в пробе; ЧССИ — исходная частота сердечных сокращений; 100 — условное число ЧСС. Нормальное значение X для глазосердечного рефлекса равно -3,95±3,77.

6. Синокаротидный рефлекс (Чермака–Геринга).

Техника проведения пробы: после 15-минутной адаптации (покоя) в положении лежа подсчитывают ЧСС за 1 мин — исходный фон. Далее попеременно (через 1,5–2 с) пальцами рук (указательным и большим) надавливают на область верхней трети *m. sternocleidomastoideus*, несколько ниже угла нижней челюсти, до ощущения пульсации сонной артерии. Рекомендуется начинать давление с правой стороны, так как эффект раздражения справа сильнее, чем слева. Давление должно быть легким, не вызывающим болевых ощущений, в течение 15–20 с. С 15-й секунды начинают регистрировать ЧСС в течение 10–15 с. Затем давление прекращают и подсчитывают ЧСС в 1 минуту. Можно регистрировать и состояние последействия на 3-й и 5-й минутах после прекращения давления. Иногда регистрируют АД, частоту дыхания.

Трактовка: за нормальное изменение ЧСС принимают значения, полученные у здоровых обследуемых, то есть нормальную вегетативную реактивность. Степень изменения ЧСС также можно рассчитать по формуле Галю, при этом нормальное значение X для синокаротидного рефлекса равно 4,9±2,69. Значения выше этого свидетельствуют о повышенной вегетативной реактивности, то есть усилении парасимпатической или недостаточности симпатической активности, ниже — о снижении вегетативной реактивности. Усиление ЧСС свидетельствует об извращенной реакции. По данным разных авторов, за норму принимается замедление ЧСС через 10 с до 12 уд./мин, снижение АД до 10 мм рт. ст., замедление частоты дыхания. Патологические отклонения: внезапное и существенное замедление ЧСС без падения АД (вагокардиальный тип); сильное падение АД (более 10 мм рт. ст.) без замедления пульса (депрессорный тип); головокружение, обмо-

рочное состояние без изменения АД или пульса или с изменениями этих показателей (церебральный тип) — подъем АД.

7. Солярный или эпигастральный рефлекс (Тома–Ру).

Техника проведения пробы: в покое, в положении лежа на спине, с расслабленными мышцами живота определяют ЧСС. Можно исследовать и АД (показатели исходного фона). Производят рукой давление на солнечное сплетение до ощущения пульсации брюшной аорты. На 20–30-й секунде от начала в течение 20 с регистрируют ЧСС и пересчитывают ее на минуту.

Трактовка: нормальное значение X для солярного рефлекса равно $-2,75 \pm 2,74$. Определяют степень выраженности (нормальная, повышенная или выраженная, сниженная и извращенная реактивность) и характер реакции (симпатический, вагальный или парасимпатический).

Отмечается несколько типов реакции: 1) рефлекс отсутствует либо инвертирован (пульс недостаточно замедлен или учащен) — симпатический тип реакции; 2) рефлекс положительный (замедление свыше 12 уд./мин) — парасимпатический тип; 3) замедление на 4–12 уд./мин — нормальный тип.

8. Таблица Вейна–Соловьевой (см. табл. 1).

Таблица Вейна–Соловьевой, пожалуй, самый полный доступный способ определения соотношения активности симпатической и парасимпатической ВНС. В том числе удобно и то, что такое соотношение рассмотрено в разных системах организма. Каждый симптом в таблице оценивается по 5-балльной системе. Вычисляется количество изученных проявлений, то есть сумма баллов симпатических и парасимпатических симптомов. Затем производится расчет вероятности процентного преобладания симпатических (или парасимпатических) расстройств по всем указанным симптомам и показателям таблицы — общий вегетативный тонус или в одной из функциональных систем, например, сердечно-сосудистой или системе желудочно-кишечного тракта. Если исследовались все симптомы, то достаточно оценить, какая сумма баллов (симпатических или парасимпатических) преобладает.

Для точной оценки преобладания тонуса симпатической или ВНС по таблице Вейна–Соловьевой применяют следующие формулы:

$$\text{Если } \frac{Nn}{233} < 0,5 \text{ и } \frac{Nc}{233} < 0,5, \text{ то}$$

$$Pc = \frac{0,5 - \frac{Nc}{233}}{1 - \frac{Nc + Nn}{233}} \times 100\%; Pn = 100\% - Pc, \text{ или}$$

$$Pn = \frac{0,5 - \frac{Nn}{233}}{1 - \frac{Nc + Nn}{233}} \times 100\%; Pc = 100\% - Pn, \text{ где}$$

Nn — число баллов, свидетельствующих о наличии парасимпатических симптомов; Nc — число баллов, свидетельствующих о наличии симпатических симптомов; 233 — сумма баллов всех симптомов из функциональных систем; Pn — вероятность преобладания парасимпатических проявлений; Pc — симпатических [1, 8].

$$\text{При } \frac{N}{233} \geq 0,5 \quad Pc = 100\%, Pn = 0\%.$$

$$\text{При } \frac{Nn}{233} \geq 0,5 \quad Pn = 100\%, Pc = 0\%.$$

9. Ортостатическая проба.

Ортостатическая проба (ОП) — простой и легкодоступный метод оценки состояния ССС и ее вегетативной регуляции, которая выполняема в амбулаторных условиях в течение небольшого промежутка времени. Ортостатическая проба позволяет оценить адаптационные возможности и механизмы регуляции ССС [25]. При этом ортостатическое воздействие отражает состояние механизмов регуляции, в частности, ВНС, и отчасти — гуморальные механизмы [26]. При правильном функционировании регуляторных процессов при ОП депонирование части крови в нижней половине туловища компенсируется преимущественно увеличением ЧСС, при этом АД может изменяться незначительно. При преобладании одного из отделов ВНС происходят разнообразные изменения АД. Считается, что ОП отражает состояние симпатической нервной системы [19].

Всем обследуемым выполняли активную 10-минутную ОП [21], при этом испытуемый вначале находился в горизонтальном положении в течение 10–15 мин, что сопровождалось ежеминутным измерением АД и ЧСС до получения двух повторяющихся значений, которые принимали за исходные. Затем обследуемый принимал вертикальное положение, а АД и ЧСС регистрировали на 5-й и 10-й минутах ортостаза.

Реакцию на ОП считали физиологической (тип 1) при увеличении ДАД не более чем на 10 мм рт. ст., ЧСС — до 20 уд./мин и снижении САД не более чем на 15 мм рт. ст. на 5-й минуте ортостаза. При первичной гиперсимпатикотонии (тип 2) САД и ДАД повышались более чем на 10 мм рт. ст., а ЧСС было более 20 уд. мин. О вторичной гиперсимпатикотонии (тип 3) свидетельствовало снижение САД более чем на 15 мм рт. ст. на фоне избыточного повышения ДАД и ЧСС. При гипосимпатикотоническом типе реакции (тип 4) на ортостаз ЧСС практически не менялась по сравнению с положением клиностаза, что сопровождалось значительным снижением как САД, так и ДАД. Симпатоастенический тип реакции (тип 5) диагностировали в случае перехода физиологической или

Таблица 1. Критерии, лежащие в основе исследования

Симптомы и показатели	Реакция		Оценка, баллы
	Симпатическая	Парасимпатическая	
Глаза			
Блеск	Усилен	Нормальный, тусклый	2,4
Зрачки	Расширены	Нормальные, сужены	3,4
Глазные щели	Расширены	Нормальные, сужены	1,9
Экзофтальм	Характерен	Отсутствует	2,4
Слезотечение	Нормальное	Увеличено	1,2
ИТОГО		11,3	
Кожа			
Цвет	Бледный	Склонность к покраснению	2,4
Сосудистый рисунок	Не выражен	Усилен, цианоз конечностей, акроцианоз	2,4
Сальность	Нормальная	Повышена	1,8
Сухость	Повышена	Нормальная	1,8
Потоотделение	Уменьшено или увеличено выделение вязкого пота	Повышено выделение жидкого пота	3,1
Дермографизм	Розовый, белый	Интенсивно-красный, возвышающийся	3,1
Температура кожи тела	Снижена	Повышена	2,9
Температура кистей рук	Холодные	Теплые	2,6
Субъективные ощущения	Онемение в конечностях, парестезии в конечностях по утрам	Кисти рук, стопы влажные, внезапные приливы жара, краснота	1,7
Пигментация	Усилена	Снижена	1,5
ИТОГО		23,3	
Терморегуляция			
Температура тела	Повышена	Снижена	3,9
Ознобopodobный гиперкинез	Характерен	Отсутствует	4,1
Ощущение зябкости	Отсутствует	Повышено	2,9
Переносимость холода	Удовлетворительная	Плохая	3,1
Переносимость тепла	Непереносимость жары, душных помещений	Удовлетворительная, может быть повышена чувствительность к сухому нагретому воздуху	2,9
Температура при инфекциях	Лихорадочное течение инфекций	Относительно низкая	2,9
ИТОГО		19,8	
Масса тела			
Изменена	Склонность к похудению	Ожирение, склонность к прибавке	3,2
Жажда			
Изменена	Повышена	Понижена	1,8

Таблица 1. Продолжение. Критерии, лежащие в основе исследования

Симптомы и показатели	Реакция		Оценка, баллы
	Симпатическая	Парасимпатическая	
Аппетит			
Изменен	Повышен, но больные худые	Понижен	1,9
Сердечно-сосудистая система			
Пульс	Тахикардия, лабильная тахикардия	Брадикардия, лабильная брадикардия, респираторная аритмия	4,1
АД систолическое	Повышено	Понижено или нормальное	4,9
АД диастолическое	Повышено	Понижено или нормальное	4,3
Субъективные жалобы	Сердцебиение, чувство давления, «колотья», сжимающие боли в области сердца	Чувство стеснения в области сердца, сочетающееся с аритмией, особенно ночью в положении лежа	2,6
Минутный объем	Большой	Малый	4,4
Функции сердца	Усиление функций автоматизма, проводимости, сократимости, возбудимости	Торможение функций автоматизма, проводимости, уменьшение возбудимости	3,6
ЭКГ; ЧСС	Синусовая тахикардия, после нагрузки длительное возвращение к исходному пульсу	Синусовая брадикардия, менее 60 уд./мин или аритмия	4,2
Зубец Р	Увеличение	Уменьшение	3,0
Интервал Р-Q	Величина интервала на нижней границе нормы	Удлинение интервала не более чем на 0,02 с (при уплощении и малой амплитуде зубца Р)	3,4
Интервал S-T	Смещение ниже изолинии	Выше изолинии, закругление сегмента ST	3,5
Зубец Т	Уплощенный или двухфазный	Увеличение амплитуды на 50%	3,8
Комплекс QRS	Нормальный	Уширение всего комплекса	3,1
ИТОГО		44,9	
Вестибулярные проявления			
Головокружение	Нехарактерно	Часто	3,0
Респираторный аппарат (дыхательная система)			
Частота дыхания	Нормальное или учащенное	Медленное, глубокое	3,5
Объем дыхания в 1 минуту	Повышен	Снижен	3,5
Кровенаполнение лёгких	Повышено	Понижено	2,7
Просвет бронхов	Расширен	Сужен	3,2
Бронхиальные мышцы	Расслаблены	Сокращены	3,2
Субъективные жалобы		Ощущение давления, стеснения в груди, приступы удушья с преобладанием затрудненного вдоха	2,3
ИТОГО		15,2	

Таблица 1. Продолжение. Критерии, лежащие в основе исследования

Симптомы и показатели	Реакция		Оценка, баллы
	Симпатическая	Парасимпатическая	
Желудочно-кишечный тракт			
Слюноотделение	Уменьшено	Усилено	2,6
Состав слюны	Густая	Жидкая	2,4
Кислотность желудочного сока	Нормальная или понижена	Повышена	3,1
Моторика кишечника	Атонические запоры, слабая перистальтика	Склонность к повышенному газообразованию, дискинезии, спастические запоры, понос	3,8
Тошнота	Отсутствует	Характерна	3,2
Пищевод и желудок (рентгенограмма)	Расслабление мышц пищевода, ослабление тонуса и торможение перистальтики	Сокращение мышц пищевода, повышение тонуса желудка и усиление перистальтики	3,2
Тонкий и толстый кишечник (рентгеноскопия)	Снижение тонуса и ослабление перистальтики	Повышение тонуса и усиление перистальтики	3,4
Другие субъективные жалобы	Отсутствуют	Тяжесть в эпигастрии, схватывающие боли в верхней части желудка, понос или запор	3,1
ИТОГО		24,8	
Мочепускание			
Изменено	Полиурия, светлая моча	Позывы к мочеиспусканию, моча концентрированная	3,1
Изменение водно-солевого обмена			
Задержка жидкости	Отсутствует	Склонность к отёкам	3,0
Надпочечники			
Функция	Усиление секреции катехоламинов и кортикостероидов	Торможение секреции катехоламинов и кортикостероидов	3,5
Щитовидная железа			
Клиническое состояние	Функция усилена	Функция снижена	4,1
Основной обмен и поглощение	Повышены	Снижены	4,0
ИТОГО		8,1	
Поджелудочная железа			
Уровень сахара в крови	Нормальный, повышен	Снижен	3,5
Сахарная кривая	Ирритативная, не возвращающаяся к норме	Плоская, торпидная	3,7
Половые расстройства			
Субъективные	Иногда гипосексуальность, но чаще либидо повышено	Нормальная потенция, иногда преждевременная эякуляция	2,1
Эрекция	Нормальная	Усилена	2,1
Характерологические, личностные, эмоциональные расстройства			
Особенности	Увлекающиеся, темпераментные, «с жаром к работе», вспыльчивые, чрезмерно чувствительные к боли, настроение изменчивое	Угнетены, пугливы, апатичны, эмоционально «тупы», отсутствие побуждающих импульсов, масса неврастенических, ипохондрических жалоб и проявлений	2,4

Таблица 1. Продолжение. Критерии, лежащие в основе исследования

Симптомы и показатели	Реакция		Оценка, баллы
	Симпатическая	Парасимпатическая	
Работоспособность			
Активность: - физическая;	Повышена	Снижена	2,5
- психическая	Рассеянность, быстрая отвлекаемость, неспособность сосредоточиться, быстрая смена мыслей, активность выше вечером	Способность к сосредоточению хорошая, внимание удовлетворительное, но бедность идей, наибольшая активность до обеда или длительная, но в замедленном темпе	2,0
Сон			
Особенности	Позднее засыпание и раннее пробуждение, сон короткий, беспокойный, много сновидений. Нарушение сна, чаще инсомния	Глубокий, продолжительный сон, замедленный переход к активному бодрствованию по утрам. Повышенная сонливость	2,7 3,0
Аллергические реакции			
Клинические проявления	Редко	Часто	3,1
Лимфоидная ткань			
Наличие изменений	Не бывает	Гипертрофирована, особенно у детей (лимфатические железы, миндалины)	2,2
Кровь			
Эритроциты, число	Увеличено	Уменьшено	2,0
Белая кровь	Тенденция к сдвигу в сторону миелоидных элементов	Тенденция к сдвигу в сторону лимфоидных элементов	2,3
Лейкоциты, количество	Увеличено	Уменьшено	2,3
Миелоциты	Нормальное	Увеличено	2,0
Лимфоциты	Нормальное	Увеличено	2,6
Эозинофилы	Увеличено	Норма	2,8
СОЭ	Повышена	Замедлена	1,8
Свертываемость	Ускорена	Замедлена	2,2
Вязкость	Повышена	Понижена	1,8
Кислотно-щелочное состояние	Ацидоз. Уменьшение щелочного резерва	Алкалоз. Увеличение щелочного резерва	2,2
Холестерин, уровень	Норма или снижен	Повышен	1,6
Кальций	Повышен	Снижен	2,5
Калий	Снижен	Повышен	2,6
Коэффициент К/Са	Повышен	Снижен	2,2
Кетоновые тела, уровень	Повышен	Снижен	1,2
Креатинин			1,2
Медь			1,2
Ацетилхолин	Снижен	Повышен	2,2
ИТОГО			36,7
Всего			233,0

Таблица 2. Характеристика обследованных больных нейроциркуляторной астенией по гипертензивному типу и гипертонической болезнью I стадии

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
Количество обследованных, чел.	20	21
Возраст, лет:		
– 18–30;	16 (80)	12 (57,1)
– 30–45	4 (20)	9 (42,9)
Средний возраст	21,9±9,5	29,4±11,9
Средняя длительность АГ, лет	1,2±2,3	3,2±3,1*
*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.		
Примечание. Здесь и далее цифры в скобках — процент больных.		

Таблица 3. Наличие факторов риска артериальной гипертензии у больных нейроциркуляторной астенией по гипертензивному типу и гипертонической болезнью

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
Отягощенная наследственность по АГ	5 (25)	18 (85,7)*
Избыточная масса тела	2 (10)	7 (33,3)
Курение	6 (30)	12 (57,1)
Употребление алкоголя	3 (15)	11 (52,3)
*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.		

гиперсимпатикотонической реакции на 5-й минуте в гипосимпатикотоническую — на 10-й минуте [19, 25, 26].

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±a).

Сравнение относительных величин проводили с помощью критерия χ^2 . Во всех случаях проверки гипотез различия считали статистически значимыми при величине $p<0,05$ [3, 11, 12, 13].

Результаты и обсуждение. Общая характеристика обследованных больных ГБ и НЦА представлена в табл. 2. Из таблицы видно, что средний возраст больных ГБ I стадии составил 29,4±11,9 года, при НЦА по гипертензивному типу — 21,9±9,5 года. Больные НЦА были моложе, однако группы сопоставимы по основным показателям. В обеих группах преобладали лица в возрастном диапазоне от 18 до 30 лет, при этом средняя длительность АГ у больных ГБ достоверно превышала

таковую у пациентов с НЦА и составила 3,2±3,1 и 1,2±2,3 года соответственно. У 9 больных ГБ ранее диагностировалась НЦА по гипертензивному типу.

Факторы риска у исследованных лиц представлены в табл. 3, где можно видеть, что избыточная масса тела, курение, употребление алкоголя (не менее 1 раза в неделю в количестве более 150 мл) чаще наблюдались у больных ГБ, чем у пациентов с НЦА. Фактор отягощенной наследственности по АГ у ближайших родственников достоверно чаще встречался у больных ГБ по сравнению с пациентами с НЦА — 87,5 и 25% соответственно.

Клинические проявления болезни у исследованных лиц представлены в табл. 4.

Тщательный опрос больных позволил выявить у них различные субъективные расстройства. Наиболее частыми клиническими проявлениями заболеваний в обеих группах пациентов были головные боли (в большинстве своем нерезко выраженные) — 85 и 95,2%, головокружение — 15 и 52,4%, невротические расстройства — от 100 до 61,9% соответственно. Головные боли у больных с НЦА носили разноплановый характер, не всегда ассоциировались с повышением

Таблица 4. Клинические проявления у обследованных лиц

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
Головные боли	17 (85)	20 (95,2)
Головокружения	3 (15)	11 (52,4) *
Невротические расстройства (раздражительность, подавленность, неустойчивое настроение и др.)	20 (100)	13 (61,9) *
Боли в левой половине грудной клетки:	7 (35)	6 (28,57)
– связанные с повышением АД;	2 (10)	5 (23,8)
– невротического характера	5 (85)	1 (4,76)
Периодическое ощущение перебоев в работе сердца, сердцебиения	13 (65)	11 (52,3)
Одышка при физической нагрузке	9 (45)	6 (28,57)
Регулярность приема гипотензивной терапии:		
– эпизодически;	5 (25)	13 (61,9) *
– регулярно	1 (5)	8 (38,1) *

*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.

Таблица 5. Четыре типа суточных кривых в зависимости от величины суточного индекса

Характер ночного снижения АД	Характеристика	Процент ночного снижения АД
Нормальное	Диппер	10–20
Недостаточное	Нон-диппер	0–10
Ночная гипертензия	Найт-пикер	менее 0
Чрезмерное	Овер-иппер	более 20

Таблица 6. Параметры артериального давления у обследованных лиц

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
Пределы колебаний САД, мм рт. ст.	120–180	125–180
Пределы колебаний ДАД, мм рт. ст.	70–90	70–95
Среднее САД, мм рт. ст.	151,2±12,2	156,5±2,2
Среднее ДАД, мм рт. ст.	79,0±12,6	78,0±13,1
Пределы колебаний среднего гемодинамического АД, мм рт. ст.	60–90	69–109
Среднединамическое АД, мм рт. ст.	87,0±98,0	118,0±15,6
Суточный индекс АД, средний	13%	9,8%*

*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.

АД, чаще носили мигренозный характер. Усиление их было связано с психоэмоциональным напряжением и изменением метеорологических условий. У больных 2-й группы головные боли возникали чаще в утренние и вечерние часы, ослабевали к середине дня, носили давящий, тупой характер, локализовались преимущественно в затылочной области и ассоциировались с дестабилизацией показателей АД. Головокружения отмечались преимущественно во 2-й группе больных, носили как правило кратковременный характер и существенно не влияли на самочувствие.

Кардиальная симптоматика у больных НЦА встречалась в 35% случаев и носила более разноплановый характер — от ощущения покалывания в левой половине грудной клетки до чувства жжения и сдавления в левой половине груди. У больных ГБ кардиальная симптоматика (28,57%) почти всегда была ассоциирована с дестабилизацией показателей АД (23,8%) на фоне перерыва в приеме лекарств или других условий (стресс, погода, физическое или психоэ-

моциональное переутомление и т. п.). Они проходили или уменьшались по мере его снижения и достижения целевого уровня.

Типичной ангинозной картины кардиалгий, характерной для наличия коронарной болезни, у пациентов обеих групп не отмечалось.

Представляет интерес наличие у обследованных лиц периодических ощущений перебоев в работе сердца, которые не всегда имели документированное подтверждение на электрокардиограмме, и одышки при физической нагрузке. Причем данные неспецифические жалобы чаще отмечались у пациентов с НЦА по гипертензивному типу — 65 и 45% соответственно, по сравнению с 52,3 и 28,6%.

Регулярность приема гипотензивной терапии закономерно чаще отмечалась у больных с ГБ — от 38,1 до 61,9%.

Оценка особенностей суточного ритма АД проводится на основании результатов суточного мониторинга АД. Это исследование абсолютно необходимо для проведения экспертной оценки пациента, принятия решения о назначении и целесообразности коррекции проводимой антигипертензивной терапии. При этом несомненный интерес представляет оценка различий между средними значениями дневного и ночного АД, то есть выраженности двухфазного ритма АД в течение суток. Считается общепринятым, что у здорового человека должно быть снижение САД и ДАД в ночные часы на 10–20%. Наиболее простым и широко используемым в клинической практике методом оценки суточного ритма АД является расчет степени ночного снижения АД — суточного индекса (СИ) (табл. 5).

Суточный индекс рассчитывается по формуле:

$$СИ = 100\% \times (АДд - АДн) / АДд,$$

где АДд — среднее АД в период бодрствования; АДн — среднее АД в период сна.

В табл. 6 отражены основные параметры АД у обследованных лиц. Можно увидеть, что средние показатели как САД, так и ДАД были повышены в обеих группах.

В настоящее время считается доказанным, что у лиц с недостаточным (менее 10%) снижением АД в ночные часы и ночной гипертонией имеется больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений, то есть можно говорить об установленном прогностическом значении исходного СИ. Информативность этого показателя в отношении оценки эффекта проводимой антигипертензивной терапии до настоящего времени обсуждается.

Показатели САД у больных НЦА определялись в пределах от 120 до 180 мм рт. ст., ГБ I стадии — от 125 до 180 мм рт. ст., ДАД — соответственно от 70 до 90 и от 70 до 95 мм рт. ст. Средний СИ составил 13% при НЦА и 9,8% — при ГБ.

В настоящее время считается доказанным, что у лиц с недостаточным (менее 10%) снижением АД в ночные часы и ночной гипертонией имеется больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений, то есть можно говорить об установленном прогностическом значении исходного СИ. Информативность этого показателя в отношении оценки эффекта проводимой антигипертензивной терапии до настоящего времени обсуждается

Таблица 7. Средние показатели основных инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы у обследованных лиц

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
Электрокардиография		
ЭКГ PQ, мс	0,14±0,01	0,14±0,01
ЭКГ QRS, мс	0,09±0,01	0,09±0,01
ЭКГ QT, мс	0,387±0,004	0,396±0,005
Эхокардиография		
Диастолический диаметр ЛЖ, см	5,03±0,11	5,51±0,07
Систолический диаметр ЛЖ, см	3,51±0,105	3,7±0,08
Диастолический объем ЛЖ, мл	127,38±5,3	131,03±4,31
Систолический объем ЛЖ, мл	56,3±3,34	59,98±2,81
Ударный объем ЛЖ, мл	65,1±5,14	66,7±2,66
Минутный объем ЛЖ, мл	5,3±0,25	5,1±0,18
Фракция изгнания, %	66,7±2,06	63,8±1,44
Масса миокарда ЛЖ, г	138,2±3,03	142,3±5,18
Диастолическая толщина МЖП, см	0,85±0,032	0,9±0,032
Систолическая толщина МЖП, см	0,98±8,68	1,0±2,90
Систолическое утолщение МЖП, %	27,3±4,19	23,25±5,5
Диастолическая толщина ЗСЛЖ, см	0,89±0,02	0,9±0,04
Систолическая толщина ЗСЛЖ, см	1,3±0,55	1,7±0,16
Систолическое утолщение ЗСЛЖ, %	37,1±0,08	34,1±2,05
Размер левого предсердия, см	3,7±0,08	3,8±0,141
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	15,9±1,73	18,0±1,16
Индекс массы миокарда ЛЖ	74,07±1,61	75,11±2,73
Велоэргометрия		
Мощность выполненной нагрузки	133,8±7,61	129,05±15,31
АДсист. на высоте нагрузки	183,5±4,84	189,3±3,93
АДдиаст. на высоте нагрузки	100,71±1,62	101,9±1,42
ЧСС на высоте нагрузки	131,4±5,04	143,6±2,04
Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру		
Средняя ЧСС, уд./мин	70,0±1,45	70,9±1,93
Количество СВЭ, сут	53,9±3,50	73,89±6,98
Количество ЖЭ, сут	43,14±1,085	159,86±34,9*

*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.

Таблица 8. Показатели математических методов оценки вегетативной нервной системы у обследованных лиц

Показатели	Нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу, n=20	Гипертоническая болезнь I стадии, n=21
1. Индекс Кердо	+0,98±1,23	-0,23±2,86*
2. Индекс Хильдебранта	2,9±1,93	3,6±0,21
3. Холодовая проба:		
– нормальная вегетативная активность;	3 (15)	5 (23,8)
– гиперреактивность (симпатическая реакция);	11 (55)	7* (33,3)
– гипореактивность;	3 (15)	8* (38,1)
– парасимпатическая реакция	3 (15)	1 (4,8)
4. Тепловая проба:		
– симпатическая реакция;	14 (70)	10 (48)
– парасимпатическая реакция	6 (30)	11 (52)
5. Глазосердечный рефлекс (Даньини–Ашнера):		
– нормальная вегетативная реактивность;	3 (15)	5 (23,8)
– повышенная вегетативная реактивность;	11 (55)	6* (28,6)
– пониженная вегетативная реактивность;	4 (20)	8* (38,1)
– извращенная вегетативная реактивность (симпатическая реакция)	1 (5)	2 (9,5)
6. Синокаротидный рефлекс (Чермака–Геринга):		
– нормальная вегетативная реактивность;	7 (35)	7 (33,3)
– повышенная вегетативная реактивность;	9 (45)	8 (38)
– вагокардиальный тип;	3 (15)	5 (23,8)
– депрессорный тип	1 (5)	1 (4,9)
7. Соляренный или эпигастральный рефлекс (Тома–Ру):		
– рефлекс отсутствует либо инвертирован (симпатический тип);	13 (65)	7 (33,3)
– рефлекс положительный (парасимпатический тип);	1 (5)	9* (42,9)
– замедление пульса на 4–12 уд./мин (нормальный тип)	6 (30)	5 (23,8)
8. Таблица Вейна–Соловьевой:		
– Pn, %;	78	22*
– Pc, %	34	66*
9. Ортостатическая проба:		
– физиологический тип реакции на ортостаз;	7 (35)	8 (38,1)
– первичный гиперсимпатикотонический;	5 (25)	7 (33,3)
– вторичный гиперсимпатикотонический;	5 (25)	3 (14,3)
– симптоастенический	3 (15)	3 (14,3)

*p<0,05 при сравнении больных ГБ I стадии и НЦА по гипертензивному типу.

Средние показатели основных инструментальных методов обследования ССС у исследованных лиц приведены в табл. 7.

Помимо суточного мониторирования АД всем пациентам выполнено электрокардиографическое исследование, эхокардиография, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Достоверных различий по средним значениям основных инструментальных показателей не получено, что придает актуальность вопросам дифференциальной диагностики данных заболеваний. Выявлено лишь увеличение среднего количества желудочковых экстрасистол в течение суток у больных с ГБ, не превышающее нормативного показателя.

Из представленных материалов можно сделать вывод о том, что провести дифференциальную диагностику двух заболеваний с помощью основных инструментальных методов исследования не представляется возможным. Для этого нами и включены в исследование методы математической оценки состояния ВНС (см. табл. 8).

Можно сделать вывод о том, что провести дифференциальную диагностику двух заболеваний с помощью основных инструментальных методов исследования не представляется возможным. Для этого нами и включены в исследование методы математической оценки состояния ВНС

У больных НЦА среднее значение индекса Кердо было положительным и составило $+0,98 \pm 1,23$, что косвенно свидетельствует о преобладании симпатического влияния у обследованных лиц; у больных ГБ среднее значение коэффициента получено со знаком «минус» ($0,23 \pm 2,86$), что отражает повышение парасимпатического тонуса.

Однако расчет индекса Хильдебранта для всех участников исследования не позволил выявить наличие нарушений в деятельности отдельных висцеральных систем.

При проведении холодовой пробы среди больных с НЦА по гипертензивному типу преобладали пациенты (11 (55%) человек) с выраженной симпатической реакцией (повышенная вегетативная реактивность). Среди больных с ГБ у 8 (38,1%) человек имелась слабая симпатическая реакция (сниженная вегетативная реактивность).

В ходе тепловой пробы симпатический тип реакции выявлен у 14 (70%) пациентов в 1-й и у 10 (48%) пациентов во 2-й группе.

При оценке глазосердечного рефлекса (Даньини–Ашнера) выявлено нормальное замедление ЧСС (нормальная вегетативная реактивность) у 3 (15%) человек в 1-й группе и у 5 (23,8%) — во 2-й группе; сильное замедление (парасимпатическая, вагальная реакция) — повышенная вегетативная реактивность у 11 (55%) человек в 1-й группе и у 6 (28,6%) человек во 2-й группе; слабое замедление — пониженная вегетативная реактивность у 4 (20%) человек в 1-й группе и у 8 (38,1%) человек во 2-й группе; отсутствие замедления ЧСС — извращенная вегетативная реактивность (симпатическая реакция) у 1 (5%) человека в 1-й группе и у 2 (9,5%) человек во 2-й группе.

Синокаротидный рефлекс (Чермака–Геринга). Степень изменения ЧСС, рассчитанная по формуле Галю, (X) для синокаротидного рефлекса в норме равна $4,9 \pm 2,69$. Нормальная вегетативная реактивность выявлена у 7 (35%) человек в 1-й группе и у 7 (33,3%) человек во 2-й группе. Значения выше $4,9 \pm 2,69$ свидетельствуют о повышенной вегетативной реактивности и выявлены у 9 (45%) и у 8 (38%) человек соответственно. Существенное замедление ЧСС без падения АД (вагокардиальный тип) выявлено у 3 (15%) человек в 1-й группе и у 5 (23,8%) человек во 2-й группе. Снижение АД более 10 мм рт. ст. без замедления пульса (депрессорный тип) выявлены по 1 человеку в каждой группе — 5 и 4,9% соответственно.

Соляренный или эпигастральный рефлекс (Тома–Ру): симпатический тип выявлен у 13 (65%) человек в 1-й группе и у 7 (33,3%) человек во 2-й группе; парасимпатический тип — у 1 (5%) человека в 1-й группе и у 9 (42,9%) человек во 2-й группе; нормальный тип — у

6 (30%) человек в 1-й группе и у 5 (23,8%) человек во 2-й группе.

Анализ таблицы Вейна–Соловьевой показал среднюю вероятность преобладания парасимпатических проявлений Pn у больных НЦА — 78%, при ГБ — 22%, симпатических (Pc) — 34 и 66% соответственно.

При проведении ОП физиологический тип реакции на ортостаз был выявлен у 7 (35%) человек в 1-й группе и у 8 (38,1%) человек во 2-й группе; первичный гиперсимпатикотонический — у 5 (25%) человек в 1-й группе и у 7 человек (33,3%) во 2-й группе; вторичный гиперсимпатикотонический — у 5 (25%) человек в 1-й группе и у 3 (14,3%) человек во 2-й группе; симпатостенический — у 3 (15%) человек в 1-й группе и у 3 (14,3%) человек во 2-й группе.

Таким образом, применение вышеописанных методик оценки состояния ВНС позволит врачам общей практики выработать объективный подход к диагностике ее нарушений, а также проводить дифференциальный диагноз НЦА по гипертензивному типу и ГБ I стадии.

Проведение математической обработки данных анамнеза лабораторных и инструментальных методов обследования существенно повышает их диагностическую ценность и позволяет оценить состояние ВНС пациента для селективного назначения лечения и оценки вероятности развития осложнений

Выводы. Подводя итог, можно сделать следующие выводы:

- У сопоставимых по возрасту больных обеих групп встречались различной степени выраженности вегетативные нарушения, но у больных НЦА их было больше и степень выраженности их часто превалировала в клинической картине заболевания.
- Достоверных различий по средним значениям основных инструментальных показателей у больных НЦА по гипертоническому типу и ГБ I стадии не получено.
- Проведение математической обработки данных анамнеза лабораторных и инструментальных методов обследования существенно повышает их диагностическую ценность и позволяет оценить состояние ВНС пациента для селективного назначения лечения и оценки вероятности развития осложнений.
- Наиболее точными способами неинвазивной оценки состояния ВНС в нашем исследовании были индекс Кердо, холоддовая проба, глазосердечный рефлекс (Даньини–Ашнера), солярный рефлекс (Тома–Ру), таблицы Вейна–Соловьевой. В этих исследованиях получены достоверные различия между группами.

Литература / References

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика* / Под ред. А.М. Вейна. Москва: Медицинское информационное агентство; 2003. 752 с. [Veyn AM, Voznesenskaya TG, Vorobyova OV. *Vegetativnye rasstroystva: Klinika, lecheniye, diagnostika*. A.M. Veyn, editor. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. 752 p. (In Russ.)].
2. Автандилов А.Г. *Артериальная гипертензия у подростков мужского пола*. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования; 1997. 286 с. [Avtandilov AG. *Arterial naya gipertenziya u podrostkov muzhskogo pola*. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 1997. 285 p. (In Russ.)].
3. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. *Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий*. Москва: Наука, 1971. [Adler YuP, Markova EV, Granovsky YuV. *Planirovaniye eksperimenta pri poiske optimal'nykh usloviy*. Moscow: Nauka; 1971. (In Russ.)].
4. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. *Пограничная артериальная гипертензия*. Санкт-Петербург: Гиппократ; 1992. 192 с. [Almazov VA, Shlyakhto EV, Sokolova L.A. *Pogranichnaya arterial naya gipertenziya*. Saint-Petersburg: Hippocrates; 1992. 192 p. (In Russ.)].
5. Аншелевич Ю.В., Гурвич Т.Р. Вегетативная регуляция сердца при нейроциркуляторной дистонии. *Клиническая медицина*. 1987; 65(5):61–64. [Anshelevich YuV, Gurvich T.R. Autonomic regulation of the heart in the circulatory dystonia. *Clinical Medicine*. 1987; 65(5):61–64. (In Russ.)].
6. Бейли Н.Т.Дж. *Математика в биологии и медицине* / Пер. с англ. Коваленко Е.Г. Москва: Мир; 1970. 326 с. [Bailey NTJ. *The*

- mathematical approach to biology and medicine* / Translated from English by Kovalenko EG. Moscow: Mir; 1970. 326 p. (In Russ.).
7. Булавин В.В., Чаплик А.Л., Кальманов А.С., Дацко А.В., Денисова М.П. Роль факторов риска в формировании артериальной гипертензии у подростков, допризывников и призывников. *Военно-медицинский журнал*. 2015; 336(11):56–60. [Bulavin VV, Chapluk AL, Kalmanov AS, Datsko AV, Denisova MP. The role of risk-factors in formation of arterial hypertension in teenagers, prospective conscripts and conscripts. *Russian Military Medical Journal*. 2015; 336(11):56–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RMMJ74041>
 8. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. *Вегетососудистая дистония*. Москва: Медицина; 1981. 318 с. [Wayne AM, Solov'eva AD, Kolosova OA. *Distoniya*. Moscow: Meditsina; 1981. 318 p. (In Russ.)].
 9. Гринштейн А.М., Попова Н.А. *Вегетативные синдромы*. Москва: Медицина, 1971. 308 с. [Grinshtein AM, Popova NA. *Vegetativnye sindromy*. Moscow: Meditsina; 1971. 308 p. (In Russ.)].
 10. Дроботья Н.В. *Гемодинамические реакции на внешние воздействия у здоровых людей и у больных нейроциркуляторной дистонией*. В кн.: Экспериментальная и клиническая физиология кровообращения. Чебоксары; 1993. С. 85–89. [Drobotya NV. *Gemodinamicheskiye reaktsii na vneshniye vozdeystviya u zdorovykh lyudey i u bolnykh neyrotsirkulyatornoy distoniyey*. In: *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya fiziologiyakrovoobrashcheniya*. Cheboksary; 1993. p. 85–89. (In Russ.)].
 11. Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение методов математического моделирования в клинической практике. *Военно-медицинский журнал*. 1997; (5):41–44. [Kluzhev VM, Ardashev VN. Application of mathematical modeling methods in clinical practice. *Russian Military Medical Journal*. 1997; (5):41–44. (In Russ.)].
 12. Ластед Л.Б. *Введение в проблему принятия решений в медицине* / Под ред. М.Л. Быховского; пер. с англ. И.М. Быховской. Москва: Мир; 1991. 282 с. [Lasted LB. *Introduction to medical decision making*. Bykhovskiy ML, editor; translated from English by Bykhovskaya IM. Moscow: Mir; 1991. 282 p. (In Russ.)].
 13. Лисенков А.Н. *Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов*. Москва: Медицина; 1979. 343 с. [Lisenkov AN. *Mathematicheskkiye metody planirovaniya mnogofaktornykh mediko-biologicheskikh eksperimentov*. Moscow: Meditsina; 1979. 343 p. (In Russ.)].
 14. Маколкин В.И., Абакумов С.А. *Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике*. Москва: Медицина; 1985. 192 с. [Makolkin VI, Abakumov SA. *Neyrotsirkulyatornaya distoniya v terapevticheskoy praktike*. Moscow: Meditsina; 1985. 192 p. (In Russ.)].
 15. Покалев Г.М. *Нейроциркуляторная дистония*. Нижний Новгород: Изд-во НГМИ; 1994. 300 с. [Pokalev GM. *Neyrotsirkulyatornaya distoniya*. Nizhniy Novgorod: Publishing house of the NGMI; 1994. 300 p. (In Russ.)].
 16. Постановление Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 565 of July 4, 2013 "On Approval of the Regulations on Military Medical Expertise". (In Russ.)].
 17. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), ноябрь 2017 г. [Guidelines for the treatment of arterial hypertension of the European Society for Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC), November 2017].
 18. Савицкий Н.Н. О номенклатуре и классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы неврогенной природы. *Клиническая медицина*. 1964; 42(3):20. [Savitskiy NN. O nomenklature i klassifikatsii zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy nevrogennoy prirody. *Clinical Medicine*. 1964; 42(3):20. (In Russ.)].
 19. Складная Е.В. Роль ортостатической пробы в прогнозировании развития артериальной гипертензии у молодых лиц. *Клиницист*. 2018; 12(2):16–21. [Sklyannaya EV. The role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension development in young adults. *Clinician*. 2018; 12(2):16–21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2018-12-2-16-21>
 20. Снежицкий В.А. Методические аспекты проведения ортостатических проб для оценки состояния вегетативной нервной системы и функции синусового узла. *Журнал ГрГМУ*. 2006; (1):3–6. [Snezhitskiy VA. Methodicheskiye aspekty provedeniya ortostaticeskikh prob dlya otsenki sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy i funktsii sinusovogo uzla. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2006; (1):3–6. (In Russ.)].
 21. Соловьева С.В., Церцек Т.Н., Бакиева Э.М., Трусевич Н.В., Соловьёв В.С. Активная ортостатическая проба у здоровых и больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких жителей города Сургута. *Вестник Тюменского государственного университета*. 2014; (6):132–140. [Solovyova SV, Tsertsek TN, Bakieva EM, Trusevich NV, Solovyov VS. Active orthostatic responses in healthy persons and AH and COPD patients in the Surgut-city. *Tyumen State University Herald*. 2014; (6):132–40. (In Russ.)].
 22. Сорокина Т.А. *Нейроциркуляторная дистония*. Рига: Зинатне; 1979. 176 с. [Sorokina TA. *Neyrotsirkulyatornaya distoniya*. Riga: Zinatne; 1979. 176 p. (In Russ.)].
 23. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. *Рефрактерная артериальная гипертензия: Монография*. Москва: Атмосфера; 2014. 256 с. [Chazova IE, Danilov NM, Litvin AYu. *Refracternaya arterialnaya hipertoniya: Monografiya*. Moscow: Atmosfera; 2014. 256 p. (In Russ.)].
 24. Шкловский Б.Л., Прохорчик А.А. Военно-врачебная экспертиза при сердечно-сосудистых заболеваниях в центральном военном клиническом госпитале. *Военно-медицинский журнал*. 2018; 339(6):9–17. [Shklovskii BL, Prokhorchik AA. Military-medical examination for cardiovascular diseases in the central military clinical hospital. *Russian Military Medical Journal*. 2018; 339(6):9–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RMMJ72945>
 25. Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, Kyroäläinen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111(5):733–41. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1698-x>
 26. Lee H, Kim HA. Orthostatic hypertension: An underestimated cause of

- orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(4):2102–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.12.017>
27. Mancia D, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31(7):1281–357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>. PMID: 23817082
28. Tzivoni D, Stern Z, Keren A, Stern S. Electrocardiographic characteristics of neurocirculatory asthenia during everyday activities. *Br Heart J.* 1980; 44(4):426–32. <https://doi.org/10.1136/hrt.44.4.426>
29. Крюков Е.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А., Захарова Е.Г. Гипертонический криз — клиническая трактовка термина. *Клиническая медицина.* 2021; 99(2):146–149. [Kryukov EV, Fursov AN, Potekhin NP, Chernov SA, Zaharova EG. Gipertonicheskiy kriz — klinicheskaya traktovka termina. *Klinicheskaya medicina.* 2021; 99(2):146–149. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-2-146-149

Balashikha Regional Hospital, Balashikha, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 28.04.2022.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Дацко Андрей Владимирович — полковник медицинской службы, главный военно-врачебный эксперт МО РФ, начальник ФГКУ «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия / **Andrej V. Datsko** — Colonel of Medical Service, Chief Military Medical Expert of the Defense Ministry, Chief of the «Main center of military medical expertise» of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Орлов Филипп Александрович — д. м. н., доцент, заслуженный врач РФ, заведующий терапевтическим (консультативным) отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Filipp A. Orlov** — MD, ScD, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Therapeutic (Advisory) Department of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, esculap1@rambler.ru**, ORCID: 0000-0002-7081-9623

Петрова Ольга Николаевна — подполковник медицинской службы, начальник отдела экспертизы военнослужащих и специальной экспертизы ФГКУ «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия / **O'lga N. Petrova** — Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Examination of Military Personnel and Special Expertise in the «Main center of military medical expertise» of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Еманова Инесса Александровна — врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ МО «Балашихинская областная больница», Балашиха, Россия / **Inessa A. Emanova** — doctor of the department of functional diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region

**Требования к рукописям,
представляемым в
«Медицинский вестник
Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко»**

**mos
pital**

Общие правила

В «Медицинском вестнике ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» публикуются статьи, посвященные проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории.

1. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, клинические исследования, краткое сообщение.
2. Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным в иных изданиях. При выявлении нарушения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве. Автор также не имеет права предлагать рукопись в другие издания до решения редакции о публикации. Проверить статью на оригинальность можно с помощью сервисов <https://www.antiplagiat.ru> и <https://www.plagiarism.org> для русско- и англоязычных текстов соответственно.
3. Все статьи оцениваются независимым(-и) рецензентом(-ами), после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации или отклонении представленной рукописи.
4. Оформление рукописей должно отвечать Единым требованиям к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) и ВАК и правилам представления журналов в РИНЦ. В материалах статьи не должны использоваться фамилии, инициалы пациентов, номера историй болезни и прочие данные, позволяющие идентифицировать участников исследования.
5. Оригинальное научное исследование обязательно должно содержать полноценные разделы: Актуальность, Цель, Материал и методы, Результаты, Выводы, Литература.
6. Клиническое исследование обязательно должно содержать разделы: Введение, Цель, Клинический случай (включая диагностический поиск с подробным представлением результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение и последующее ведение), Выводы, где подчеркиваются основные моменты и/или возможности для клинической практики.
7. Редакция оставляет за собой право литературного редактирования статей, не оказывающего влияния на содержание, а также на переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.
8. К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

9. Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов: поддержка исследования коммерческими компаниями (указать роль спонсора в выполнении исследования и в принятии решения о публикации результатов); нефинансовые связи, имеющие отношение к подаваемой к печати статье. Об отсутствии конфликта интересов также следует сообщить после текста статьи: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
10. При предоставлении рукописи в редакцию журнала автор(ы) передает(ют) исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д.

Оформление

Статья направляется в редакцию в пакете следующих документов (распечатанный экземпляр и его электронный вариант):

- заявление о подаче статьи к публикации, подписанное всеми авторами и завизированное руководителем учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа;
- статья в формате *.doc, *.docx;
- иллюстрации;
- литература (примечательный список).

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан на одной стороне листа формата А4 без переносов. Шрифт Times New Roman, кегль 14, цвет шрифта черный, межстрочный интервал 1,5, отступ (красная строка) — 1,5 см.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Для подписей к рисункам и текста таблиц шрифт Times New Roman, кегль 12. Кавычки типографские («»), тире длинное (—). Все страницы за исключением первой должны быть пронумерованы.

На первой странице указываются:

- универсальный десятичный код (УДК);
- тип статьи (оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения, краткое сообщение);
- название статьи на русском и английском языках;
- инициалы и фамилии всех авторов с указанием наименования организации(-й), где выполнена работа (на русском и английская транслитерация);
- ученая степень;
- ученое звание;
- должность;
- телефон и электронный адрес автора, уполномоченного для связи с редакцией.

Пример:

Иванов Иван Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделением... ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / Ivan I. Ivanov — MD, DSc, Professor, Head of the... Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Евгенова Евгения Евгеньевна — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / Evgenia E. Evgenova — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, +792380648732; eeevgenova@yandex.ru, ORCID ID: 0000-000-1234-5678, eLibrary SPIN: 1234-5678, Researcher ID: V-1770-2017;

- резюме (объемом 200–250 слов) с изложением основных результатов, новых и важных аспектов исследований и наблюдений (аббревиатуры не допускаются);
- перевод резюме на английский;
- 8–10 ключевых слов на русском языке (аббревиатуры не допускаются);
- перевод ключевых слов на английский.

Обращаем ваше внимание на то, что именно перевод резюме является основным источником информации для индексации работы в международных поисковых системах. Как правило он служит единственным источником информации о содержании статьи для зарубежных ученых и специалистов.

Рекомендуем особенно тщательно описывать материал и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

Структура статьи

Оригинальная и обзорная статьи обязательно должны содержать разделы:

- Введение.
- Цели и задачи.
- Материал и методы.
- Результаты и обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Литература.

Клинические наблюдения оформляются согласно рекомендациям CARE (<http://care-statement.org>).

Объем статьи

- Общий объем оригинальной статьи и обзоров, включая библиографический список, таблицы и подписи к рисункам, не должен превышать 15 страниц формата А4.
- Клинические исследования — 7 страниц.
- Краткое сообщение — 5 страниц.

Иллюстрации

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки взяты из опубликованных статей, необходимо указать оригинальный источник.

Рисунки, схемы, микрофотографии и фотографии в электронном виде должны быть представлены в форматах *.jpeg, *.gif или *.png (с разрешением не менее 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белом, сером, цветном. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба или сопровождаться подписями с указанием увеличения. Символы, стрелки или буквы на микрофотографиях должны быть контрастными по сравнению с фоном. Фотографии людей (если люди на них узнаваемы) должны сопровождаться письменным разрешением на их публикацию.

Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Все иллюстрации обозначаются как «Рис. ...» и нумеруются последовательно в соответствии с порядком их первого упоминания в тексте. За первым упоминанием в тексте отдельной строкой следуют подрисовочные подписи.

Таблицы

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения.

Шрифт для текста таблиц Times New Roman, кегль 12. Фототаблицы не принимаются. Нумерация таблиц последовательная, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название, как и каждый ее столбец (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Рекомендуется указывать, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например, стандартное отклонение или ошибка средней.

Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся в системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом упоминании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках.

Литература

Список литературы должен содержать не более 30 источников в оригинальных статьях; в обзорных — не более 50; в других материалах — не более 15.

Библиографические ссылки на первоисточники в тексте даются цифрами в квадратных скобках в порядке их упоминания, библиографический список приводится в конце статьи. Документы (приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, положения, постановления, нормативы, Федеральные законы, Санитарно-эпидемиологические правила) указываются сносками в тексте.

Ссылки, относящиеся только к таблицам или рисункам к рисункам, нумеруются в соответствии с первым упоминанием в тексте.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы. Недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (свыше 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводится не более шести фамилий авторов. Если число авторов не превышает шести, то в списке указываются все авторы. Если авторов более шести, следует указать только шесть первых авторов, а затем добавить «и др.» для отечественных или «et al» для зарубежных публикаций. Если упоминаются и редакторы, то после их фамилии и инициалов ставится запятая, а затем пишется «ред.» или «ed» (в зарубежных источниках).

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычного журнала следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате

Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной (по ГОСТ Р 7.0.5-2008) и сразу следующей ней в квадратных скобках [...] латиноязычной (AMA style).

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — doi), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт помимо doi автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. После ссылки DOI, PMID и URL точка не ставится! Перед DOI обязательно ставится аббревиатура [https](https://).

Пример:

Ломтатидзе Е.Ш., Ломтатидзе В.Е., Поцелуйко С.В., Топоров Е.А. Анализ функциональных результатов внутреннего остеосинтеза при переломах проксимального отдела плечевой кости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2003; 10(3):62–66. [Lomtatidze ESh, Lomtatidze VE, Potseluyko SV, Toporov EA. Analysis of Functional Outcomes in Inner Osteosynthesis for Proximal Humerus Fractures. *N.N. Priorov journal of traumatology and orthopedics*. 2003; 10(3):62–66. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/vto200310362-66>
Smith AM, Mardones RM, Sperling JW, Cofield RH. Early complications of operatively treated proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007; 16(1):14–24. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2006.05.008>

Для удобства транслитерации авторского списка (и названия журнала, если это необходимо) возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru> (выбирайте вариант транслитерации BGN).

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и др.), название должно быть указано в оригинальном виде.

Если статья написана на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т. д. и при этом есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи, отыскав статью на eLibrary.ru.

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей

ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

При оформлении списка литературы рекомендуется учитывать следующие детали: курсив, знаки препинания, прописные и строчные буквы, интервалы, пробелы и т. д.

Примеры оформления ссылок

Статьи в журналах

Русскоязычная / англоязычная статья

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 58(4):91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010; 62(4):91–103 (In Russ)]. <https://doi.org/10.14341/probl201058491-103>

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(4):284–287.

Книги и монографии

У книги один или несколько авторов

Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. Москва: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moscow: Media Sfera; 2008 (In Russ)].

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. Москва: Медиа Сфера, 2007. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Ed by Akovbyan VA, Prokhorenkov VI, Sokolovskiy EV. Moscow: Media Sfera; 2007 (In Russ)].

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, van Dorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Глава в книге

Григорьева Е.В., Крылов В.В., Шатохина Ю.И., Степанов В.Н. Нейровизуализация в неотложной нейрохирургии. В кн.: Крылов В.В. (ред.) *Нейрохирургия и нейрореаниматология*. Москва: АБВ-пресс; 2018. Гл.2. С.39–69. [Grigor'eva EV, Krylov VV, Shatokhina

YuI, Stepanov VN. Neyrovizualizatsiya v neotlozhnoy neurokhirurgii. In Krylov VV. (ed.) *Neurosurgery and neuroreanimatology*. Moscow: ABV-press Publ.; 2018. Pt.2. P.39–69. (In Russ)].

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002, p. 93–113.

Материалы конференций

Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi»; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференций

Рогожина К.К. Социально-психологические характеристики российских собственников. В кн.: Экономическая психология: материалы V науч.-практ. конф. Иркутск, 2005. Иркутск: БГУЭП, 2005. С. 127–132.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182–91.

Научный или технический отчет (обязательно указание организации, проводящей исследование)

Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование Энтропия. Москва: 2019.

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report

No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

Диссертации

Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Патенты

Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. [Patent RUS №2193864/ 10.12.02. Byul. №34. Gazazyan MG, Ponomareva NA, Ivanova OY. Sposob rannei diagnostiki vtorichnoi platsentarnoi nedostatochnosti (In Russ)]. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml. Ссылка активна на 12.12.2014.

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Другие публикуемые материалы

Мультимедиа-материалы

Протокол исследования больных с нарушениями сна (архив). [Protokol issledovaniya bol'nykh s narusheniyami sna (archiv) (In Russ)]. Доступно по: <http://sleepmed.ru/protissl.zip>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

Законодательные документы

Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal

Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii» (In Russ)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Электронные материалы

Публикации в электронных версиях журналов

Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111(9):10–18. [Poluektov MG. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011; 111(9):10–18 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

ЛЮБЫЕ источники с цифровым идентификационным номером (Digital Object Identifier - DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338:a2752. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2752>

Монографии, опубликованные в интернете

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Отдельные интернет-страницы

ronc.ru/council [интернет]. Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина РАМН [доступ от 21.03.2012]. Доступ по ссылке <http://www.ronc.ru/council>



ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE) / DOI:10.53652/2782-1730-2022-3-1

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК ГВКГ им. Н.Н. БУРДЕНКО. Научно-практическое издание. Тираж 1000 экз. Формат: 60–90 1/8. Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 10 июля 2020 г. ПИ № ФС77-78674. Периодичность: 4 раза в год. Подписано в печать 17.06.2022.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Редакция: 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3. Тел.: +7 499 263 5555, доб. 4509, 4512, 4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа. Электронные версии выпущенных номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com. Целевая аудитория: врачи различных клинических дисциплин, организаторы здравоохранения, врачи смежных специальностей, ординаторы, аспиранты.

Полное и частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», допускается только с письменного разрешения редакции. Ответственность за достоверность сведений, приведенных в опубликованных материалах, несут авторы статей. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов статей.

Производство журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»: Издательский дом «Лидер Мнений». 125183, Москва, ул. Лихоборские Бугры, д. 6, оф. 30. Тел.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Директор издательства: Анна Гурчиани. Выпускающий редактор: Светлана Еписеева. Дизайн-макет, верстка: Елена Маппырова. Фотограф: Наталия Времычкина. Переводчик: Юлия Беспалова.

MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO. Scientific and practical edition.

Circulation 1000 copies. Format: 60–90 1/8. Certificate of registration of mass media PI number FS77-78674 on July 10, 2020. The Bulletin is published quarterly. Signed for printing 17.06.2022.

Founder: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.

Editorial board: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Hospital sq. 3105229, Moscow, Russia. Phone: +7 499 263 5555, +4509, +4512, +4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy.

Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com. Target audience: doctors of various clinical disciplines, health care organizers, doctors of related specialties, residents, postgraduates.

The whole or partial reproduction of the material published in the Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko is permitted only with the written authorization of the publisher. The credibility and accuracy of published material are sole responsibility of their authors. The opinions expressed in the articles may or may not coincide with those of the editors.

Journal production "Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko": Publishing house "Opinion Leader". 125183, Moscow, Likhoborskie Bugry st., 6, # 30. Tel.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Director of the publishing house: Anna Gurchiani. Issuing editor: Svetlana Episeeva. Design & layout: Elena Mappyrova. Photographer: Natalia Vremyachkina. Translator: Julia Bespalova.